



PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/147987>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

15
11

4

HYPERTHYREOIDIE
EN
RADIOACTIEF JODIUM

HYPERTHYROIDISM
AND
RADIOACTIVE IODINE

F. H. M. CORSTENS

**HYPERTHYREOIDIE
EN
RADIOACTIEF JODIUM**

**HYPERTHYROIDISM
AND
RADIOACTIVE IODINE**

PROMOTORES

PROF. DR. P.W.C. KLOPPENBORG
DR. J.I.M. DRAYER*

*** Associate Professor of Medicine, University of California at Irvine**

**HYPERTHYREOIDIE
EN
RADIOACTIEF JODIUM**

**HYPERTHYROIDISM
AND
RADIOACTIVE IODINE**

**PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. P.G.A.B. WIJDEVELD
VOLGENS HET BESLUIT
VAN HET COLLEGE VAN DECANEN
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP
VRIJDAG 21 NOVEMBER 1980
DES NAMIDDAGS TE 2 UUR PRECIES**

door
FRANS HENRIC MARIE CORSTENS
Geboren te Helvoirt

1980

DRUKKERIJ DUKENBURG - WIJCHEN

Dit onderzoek werd verricht in de Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten van het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen.

INHOUDSOPGAVE

	pag.
INLEIDING	11
 EERSTE HOOFDSTUK	 13
 GEGEVENS UIT DE LITERATUUR	
§ 1. Het natuurlijke beloop van hyperthyreoïdie	14
§ 2. Chirurgische behandeling	15
§ 3. Behandeling met thyreostatica	17
§ 4. Behandeling met radioactief jodium	21
4.1. Histologische bevindingen na therapeutische doses ^{131}I	
4.2. Stralenbelasting van de gonaden	
4.3. Andere ongewenste effecten van ^{131}I	
4.4. Dosering van ^{131}I	
§ 5. Behandeling met ^{131}I in combinatie met thyreostatica	31
§ 6. Samenvatting	32
 TWEEDE HOOFDSTUK	 35
 HET SCHEMA VAN BEHANDELING	
§ 1. De diagnose hyperthyreoïdie	35
§ 2. Beschrijving van methoden en interpretatie van laboratoriumbepalingen	36
2.1. Opneming van een speurdosis ^{131}I in de schildklier	
2.1.1. Het 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek bij de diagnostiek van hyperthyreoïdie	
2.1.2. De 3-uurs ^{131}I -opneming in de schildklier tijdens T_3 als criterium voor het effect van behandeling met therapeutische doses ^{131}I	
2.2. Scintigrafisch onderzoek van de schildklier	
2.3. Gegevens van klinisch chemisch onderzoek	
§ 3. Selectie van patiënten	40
§ 4. Schema van behandeling	41
4.1. Protocol tot aan de eerste therapeutische dosis ^{131}I bij tevoren niet behandelde patiënten	

4.2.	Protocol tot aan de eerste therapeutische dosis ¹³¹ I bij patiënten, die in het verleden behandeld waren met thyreostatica en/of operatie	pag.
4.3.	Protocol vanaf de 1e therapeutische dosis	
§ 5.	Uitvoering van het protocol	42
5.1.	Criteria voor opneming in het studiemateriaal	
5.2.	Criteria voor uitval uit het studiemateriaal	
5.3.	Selectie van waarnemingen van klinisch en laboratorium-onderzoek	
§ 6.	Wijze van toediening van therapeutische doses ¹³¹ I	46
§ 7.	Statistische methoden	47

DERDE HOOFDSTUK 49

DE SAMENSTELLING VAN DE GROEP PATIENTEN EN DE GEGEVENS DIE VERKREGEN WERDEN VOOR DE START VAN HET BEHANDELSHEMA VAN ALLE PATIENTEN DIE IN DE STUDIE WERDEN OPGENOMEN

§ 1.	Samenstelling van de groep patiënten	49
§ 2.	Klinische gegevens van de in de studie opgenomen patiënten	50
§ 3.	Gegevens van laboratorium-onderzoek	53
3.1.	Opneming van een speurdosis ¹³¹ I in de schildklier	
3.2.	Scintigrafisch onderzoek van de schildklier	
3.3.	Gegevens van klinisch chemisch onderzoek	
§ 4.	Samenvatting	61

VIERDE HOOFDSTUK 63

VERGELIJKING VAN DE GEGEVENS VERKREGEN VOOR DE START VAN HET BEHANDELSHEMA VAN DRIE GROEPEN PATIENTEN INGEDEELD NAAR DE AARD VAN DE BEHANDELING VOOR DE START VAN HET PROTOCOL

§ 1.	Behandeling in het verleden	63
§ 2.	Klinische gegevens	64
§ 3.	Gegevens van laboratorium-onderzoek	67
§ 4.	Commentaar	69
§ 5.	Samenvatting	72

VIJFDE HOOFDSTUK

VERGELIJKING VAN GEGEVENS VERKREGEN VOOR DE
START VAN HET BEHANDELSHEMA VAN PATIENTEN
MET DE ZIEKTE VAN GRAVES MET DIE VAN PATIENTEN
MET EEN TOXISCH MULTINODULAIR STRUMA

§ 1.	De diagnosen 'ziekte van Graves' en 'multinodulair struma'	74
§ 2.	Behandeling in het verleden	76
§ 3.	Gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek	77
§ 4.	Samenvatting	81

ZESDE HOOFDSTUK

HET RESULTAAT VAN DE BEHANDELING 83

§ 1.	De behandeling met thyreostatica vanaf de start van het protocol tot de toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I	83
§ 2.	De 1e therapeutische dosis ^{131}I	85
§ 3.	De 2e therapeutische dosis ^{131}I	86
§ 4.	De 3e therapeutische dosis ^{131}I	87
§ 5.	De 4e en de volgende therapeutische doses ^{131}I	89
§ 6.	De opname van ^{131}I in de schildklier – 3 en 24 uur na toediening van een speurdosis – voor, tijdens en na behandeling met therapeutische doses ^{131}I	89
§ 7.	Gegevens verkregen direct na het beëindigen van het schema van behandeling	90
§ 8.	Samenvatting	94

ZEVENDE HOOFDSTUK 95

HET ZIEKTEBELOOP NA HET BEREIKEN VAN
EUTHYREOIDIE: DE FOLLOW-UP

§ 1.	Het optreden van een recidief van hyperthyreoïdie	95
§ 2.	De relatie tussen het tijdstip van optreden van het	

	recidief van hyperthyreoïdie, de binnen het schema van behandeling toegediende dosis ^{131}I en de duur van het schema	pag. 100
§ 3.	Vergelijking van de gegevens van de patiënten die na beëindiging van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoïdie kregen met die van patiënten die gedurende de follow-up euthyreoot bleven	101
§ 4.	Vergelijking van de behandeling binnen het protocol van patiënten die later een recidief van hyperthyreoïdie ontwikkelden met die van patiënten die euthyreoot bleven gedurende de follow-up	104
§ 5.	Vergelijking van gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek van patiënten die later een recidief van hyperthyreoïdie kregen met die van patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up	106
§ 6.	Het optreden van hypothyreoïdie	107
§ 7.	Vergelijking van gegevens verkregen voor de start van de behandeling en gegevens betreffende de behandeling van patiënten die na beëindiging van het schema van behandeling hypothyreooot werden met die van patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleven	110
§ 8.	Vergelijking van de gegevens van de patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoïdie kregen met die van patiënten die gedurende follow-up hypothyreooot werden	113
§ 9.	Het voorkomen van euthyreoidie, recidief van hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie gedurende follow-up	117
§ 10.	Gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek gedurende follow-up	118
§ 11.	Gegevens betreffende de follow-up van patiënten die na toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I niet of slechts ten dele volgens protocol werden behandeld	120
§ 12.	Samenvatting	127

IS DE DOSIS RADIOACTIEF JODIUM, NODIG OM BLIJ-
VENDE EUTHYREOIDIE TE BEREIKEN, TE VOORSPELLEN?

§ 1.	Indeling van de patiënten naar dosisbehoefte	130
§ 2.	Indeling van de patiënten naar behandeling in het verleden	137
§ 3.	Indeling van de patiënten naar diagnose	141
§ 4.	Samenvatting	146

NEGENDE HOOFDSTUK 147

DOSISBEREKENINGEN EN STRALINGSDOSIS

§ 1.	Gangbare dosisberekeningen	148
§ 2.	Vergelijking van de in ons schema van behandeling toegediende doses ^{131}I met de doses berekend aan de hand van gangbare formules	152
2.1.	Vergelijking van de toegediende met de berekende doses ^{131}I binnen de groep van 128 patiënten die volgens protocol werden behandeld	
2.2.	Vergelijking van toegediende en berekende doses ^{131}I tussen patiënten die na behandeling volgens protocol euthyreoot bleven, patiënten die een recidief van hyperthyreoidie kregen en patiënten die hypothyreoot werden	
2.3.	Vergelijking van toegediende en berekende doses ^{131}I tussen patiënten die euthyreoot bleven na respectievelijk 2, 4, 6-8 en 10 of meer mCi ^{131}I	
2.4.	Vergelijking van de toegediende en berekende doses ^{131}I tussen patiënten die euthyreoot bleven na toediening van een dosis van 2 mCi en patiënten die na een dergelijke dosis ^{131}I nog hyperthyreoot waren	
§ 3.	De in de schildklier geabsorbeerde stralingsdosis	160
§ 4.	Bespreking van de betrouwbaarheid van de factoren die gebruikt worden bij het berekenen van toe te dienen hoeveelheden radioactief jodium en geabsorbeerde stralingsdosis	163
4.1.	Het gewicht van de schildklier	
4.2.	Opneming van ^{131}I in de schildklier	
4.3.	De effectieve halveringstijd van een therapeutische dosis ^{131}I in de schildklier	
§ 5.	Samenvatting	166

TIENDE HOOFDSTUK	169
SLOTBESCHOUWINGEN	
SAMENVATTING	179
SUMMARY	185
GERAADPLEEGDE LITERATUUR	189
WOORDEN VAN WAARDERING	203
CURRICULUM VITAE	205

INLEIDING

In 1968 werd op instigatie van de werkgroep voor endocriene ziekten een plan opgesteld voor de behandeling met radioactief jodium van daartoe in aanmerking komende patiënten met hyperthyreoïdie. Daarbij werden de volgende vragen gesteld:

- kan bij gebruik van kleinere hoeveelheden radioactief jodium dan toendertijd gebruikelijk, eventueel in meer dan één dosis, een resultaat worden bereikt met minder radicale uitschakeling van de schildklierfunctie, leidende tot hypothyreoïdie, dan in die tijd in de literatuur als acceptabel werd opgegeven (rond 30% hypothyreoot 1 jaar na behandeling)?
- indien men zich bij de dosering niet laat leiden door toendertijd gebruikelijke formules van dosisberekening, dat wil zeggen, indien men radioactief jodium toedient in tevoren vastgestelde kleine doses, kan men dan achteraf analyseren welke factoren bij de toen gebruikelijke dosisberekeningen van wezenlijke en welke van niet wezenlijke betekenis zijn?

Gekozen werd voor een doseringspatroon dat uitging van een 1e dosis van 2 mCi ^{131}I , na een half jaar bij gebleken onvoldoende resultaat gevolgd door een 2e dosis van 2 mCi, vervolgens bij onvoldoende resultaat na een half jaar een dosis van 4 mCi, enzovoorts.

In het eerste hoofdstuk zijn een aantal gegevens uit de literatuur betreffende de 3 gebruikelijke behandelingswijzen van hyperthyreoïdie: door operatie, met thyreostatica en met radioactief jodium, bijeengezet.

Het tweede hoofdstuk is gewijd aan een bespreking van het schema van behandeling.

In het derde hoofdstuk wordt de samenstelling van de groep patiënten die in de studie werden opgenomen besproken en worden de gegevens vermeld die verkregen werden voor de start van het schema van behandeling.

In het vierde hoofdstuk worden de patiënten ingedeeld in 3 groepen op grond van de aard van de behandeling in het verleden en worden gegevens van deze 3 groepen, verkregen vóór de start van het behandelingschema, vergeleken.

In het vijfde hoofdstuk worden de gegevens van patiënten met hyperthyreoïdie door de ziekte van Graves beschreven en vergeleken met die van patiënten met hyperthyreoïdie bij een toxisch multinodulair struma. Het zesde hoofdstuk is gewijd aan een bespreking van het resultaat van

de behandeling met een combinatie van gefractioneerde lage doses radioactief jodium en thyreostatica.

In het zevende hoofdstuk wordt het ziektebeloop na het bereiken van euthyreoidie besproken.

In het achtste hoofdstuk wordt nagegaan of gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, behandeling in het verleden en de diagnose ziekte van Graves of multinodulair struma een voorspellende waarde hadden ten aanzien van de dosis radioactief jodium die nodig was om euthyreoidie te bereiken.

In het negende hoofdstuk worden, op basis van gegevens verkregen voor de start van het schema van behandeling, dosisberekeningen die in de literatuur gebruikelijk zijn, uitgevoerd en vergeleken met de doses die in het door ons gehanteerde schema van behandeling werden toegediend. Vervolgens worden de stralingsdoses besproken die na behandeling met radioactief jodium in het eigen schema door de schildklier werden geabsorbeerd. Tenslotte volgt een bespreking van de betrouwbaarheid van de factoren die gebruikt worden bij het berekenen van toe te dienen doses radioactief jodium volgens gangbare formules.

Dit opstel wordt in het tiende hoofdstuk afgesloten door een aantal slotbeschouwingen.

GEGEVENS UIT DE LITERATUUR

Honderdvijfenveertig jaar geleden beschreef Robert Graves in een inmiddels klassieke studie de symptomen van hyperthyreoïdie (Graves, 1835). Hoewel er sinds die tijd veel bekend geworden is over deze aandoening is de oorzaak van de ziekte niet opgehelderd. Een rationele behandeling, dat wil zeggen een behandeling die de ziekte aangrijpt bij haar oorsprong, ontbreekt dan ook. Het complexe klinische syndroom hyperthyreoïdie is het gevolg van de werking van een overmaat circulerend schildklierhormoon op doelwitorganen. De meest voorkomende vorm van hyperthyreoïdie is de ziekte van Graves. Dit ziektebeeld wordt gekenmerkt door een meestal diffuus vergrote schildklier met daarbij vaak typische verschijnselen aan de ogen. Een tweede vorm van hyperthyreoïdie wordt gekarakteriseerd door een nodulair vergrote schildklier. Dit ziektebeeld wordt wel 'ziekte van Plummer' genoemd (Plummer, 1913). Vrijwel altijd ontbreken daarbij de typische oogverschijnselen en een zeldzaam maar typisch verschijnsel als het pretibiale myxoedeem. Naast macroscopisch normaal schildklierweefsel bevat de klier één of meer nodi die autonoom functioneren, dat wil zeggen zich onttrekken aan regeling onder andere door thyreotroop hormoon (TSH). Wanneer het adenomateuze weefsel overmatig schildklierhormoon secerneert, zal het normale schildklierweefsel inactief worden, wellicht ook mede of voornamelijk als gevolg van onderdrukking van de secretie van TSH door de hyperactieve delen van de schildklier. Het is vaak moeilijk, zonder de mogelijkheid representatief schildklierweefsel zorgvuldig in vitro en histologisch te kunnen onderzoeken, beide ziektebeelden te onderscheiden, zeker wanneer er sprake is van een diffuse hyperplasie bij een nodulair struma. Er zijn echter ook patiënten met oogverschijnselen passend bij de ziekte van Graves bij wie in een overigens diffuus vergrote schildklier een of meer nodi worden gevoeld. Vele van deze patiënten hadden tevoren een thyreoïditis van het type

Hashimoto (Fatourechí e.a., 1971). Het gelijktijdig voorkomen van de ziekte van Graves met functionerende nodi is ook beschreven (Charkes, 1972).

Naast de ziekte van Graves en het toxische (multi)nodulaire struma bestaan er een aantal relatief zelden voorkomende vormen van hyperthyreoïdie die hier niet besproken zullen worden.

Een gedetailleerde beschrijving van de klinische verschijnselen en de diagnostiek van hyperthyreoïdie valt buiten het bestek van dit proefschrift. Daarvoor zij verwezen naar veel gebruikte standaardwerken (Werner en Ingbar, 1971; DeGroot, 1975). Bij gebrek aan voldoende kennis van de oorzaak of oorzaken van hyperthyreoïdie zijn alle gangbare vormen van behandeling van deze aandoening erop gericht de overmatige produktie van schildklierhormoon te beteugelen, hetzij door medicamenteuze remming van de synthese daarvan dan wel door ablatie van een deel van de schildklier via bestraling of langs chirurgische weg.

In paragraaf 1 van dit hoofdstuk worden enkele gegevens over het natuurlijke beloop van hyperthyreoïdie besproken. De volgende paragrafen zijn gewijd aan een bespreking van de 3 meest gangbare vormen van behandeling. Om historische redenen wordt allereerst de chirurgische behandelwijze besproken, daarna de medicamenteuze, vervolgens die met radioactief jodium en tenslotte wordt de combinatie van beide laatstgenoemde wijzen van behandeling kort toegelicht.

§ 1. Het natuurlijke beloop van hyperthyreoïdie

Hoewel voorstellingen over hyperthyreoïdie al sedert de oudheid bestaan zijn er weinig gegevens over het natuurlijke beloop van de ziekte voorhanden. Bovendien is het in de oudere literatuur, als gevolg van verwarring over nomenclatuur en aetiologie, vaak niet mogelijk de verschillende vormen van hyperthyreoïdie te onderscheiden (Joll, 1951; Sattler, 1952). Hyperthyreoïdie lijkt zich op drie wijzen te kunnen manifesteren: een acute, zeer heftig verlopende ziekte ('storm'), een subacute vorm met remissies en recidieven en een chronische vorm. Vóór de opkomst van de oudste vorm van behandeling – verwijdering van een deel van de schildklier langs chirurgische weg – zou tot 20% van de patiënten met de ernstige vorm van hyperthyreoïdie overlijden aan de gevolgen of complicaties. Wanneer de patiënt de acute fase overleefde kon het ziektebeeld spontaan in remissie gaan waarbij vrijwel alle klinisch herkenbare verschijnselen verdwenen (Sattler, 1952). Een dergelijk

beloop zou vooral zijn waargenomen bij patiënten met weinig uitgesproken oogverschijnselen en een klein struma (Ord en MacKenzie, 1897). Bij ongeveer 25% van de patiënten met een mildere vorm van de ziekte zou, na een ziekteduur variërend van enkele maanden tot een tiental jaren, eveneens spontaan een remissie optreden. Bij de meeste patiënten zou de ziekte vrij plotseling optreden en het beloop daarna zou gekenmerkt zijn door perioden van remissies en van exacerbaties. Soms zou de hyperthyreoïdie geleidelijk overgaan in hypothyreoïdie (Eason, 1932; Means, 1937). Nog onlangs werd beschreven dat 3 van 15 patiënten die vóór 1950 gedurende slechts één periode met thyreostatica waren behandeld, 30 tot 37 jaar later hypothyreoot waren (Wood en Ingbar, 1979). De auteurs postuleren dat de tendens tot hypothyreoïdie inherent is aan de ziekte van Graves en dat deze wordt versterkt door behandeling met radioactief jodium of chirurgie.

§ 2. Chirurgische behandeling

De oudste gegevens over chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie dateren uit de 10e eeuw na Christus (Albucasis geciteerd door Halsted, 1919). Aan het einde van de vorige eeuw was de mortaliteit na operatie, volgens de normen van die tijd, niet hoog (0.5–12.8%), althans wanneer men zich liet opereren door chirurgen van kaliber als Billroth of Kocher (Zimmerman en Veith, 1961). Toch was chirurgische verwijdering van de schildklier tot de invoering van de pre-operatieve jodiumbehandeling door Plummer in 1923 een zeer gevaarlijke operatie vanwege de post-operatieve thyreotoxische storm. Tot voor kort was het gebruik van thyreostatica om pre-operatief euthyreoidie te bewerkstelligen algemeen aanvaard. In de laatste jaren wordt bij de voorbereiding van patiënten voor een operatie wel gebruik gemaakt van β -blokkerende farmaca (Toft e.a., 1978). Zij doen een aantal hinderlijke verschijnselen van hyperthyreoïdie vrij snel verdwijnen. Ook is vastgesteld dat zij de perifere omzetting van thyroxine in het biologisch actievere trijodothyronine kunnen remmen (Nauman e.a., 1974). Het staat echter allerm minst vast dat β -blokkering als enige medicatie voor hyperthyreoïdie kan wedijveren met het effect van de beproefde thyreostatica.

Chirurgische behandeling kent een aantal voordelen. De ziekte is zeer vaak snel onder controle. De kans op een recidief van hyperthyreoïdie is klein. Als nadelen van chirurgische behandeling kunnen worden genoemd het risico van narcose en van, ook bij zorgvuldige pre- en post-operatieve controle, sporadisch optredende calamiteiten zoals verstikking door een

grote nabloeding. In een zeer recente, zorgvuldige studie uit de chirurgische afdeling van het Sint Franciscus Gasthuis te Rotterdam werden 2 post-operatieve doden vermeld van welke één blijkbaar het gevolg was van een nabloeding en de andere als gevolg van een 'cardiovascular complication' (Jakimowicz e.a., 1979). De morbiditeit van operatieve ingrepen wordt gevormd door paresthesen van de nervus recurrens en de nervus laryngeus superior, hypoparathyreoïdie en hypothyreoïdie. De frequentie van beschadiging van bovengenoemde zenuwen is, althans volgens door de chirurgen aan de literatuur toevertrouwde gegevens, gemiddeld ongeveer 2% (Hershman, 1966). In de eerder vermelde studie uit Rotterdam hadden slechts 3 van de 273 geopereerde patiënten daarna eenzijdige stembandverlamming (Jakimowicz e.a., 1979).

Bij patiënten die een tweede operatie aan de schildklier ondergaan is dit percentage blijkens gegevens uit de literatuur aanzienlijk hoger (Behars en Sakulsky, 1968). Zeker wordt de frequentie van zenuwbeschadiging bepaald door de gevolgde chirurgische techniek maar misschien nog meer door de vaardigheid van de individuele chirurg. Hoewel passagère hypocalciëmie, eventueel met tetanie, bij 10-20% van de patiënten in de eerste 48 uur na operatie wordt waargenomen, is blijvende hypoparathyreoïdie ten gevolge van beschadiging van de bijschildklieren of hun bloedvoorziening veel zeldzamer en waarschijnlijk niet hoger dan 1% (Michie e.a., 1971). De frequentie van hypothyreoïdie na subtotale strumectomie wordt in de literatuur sterk wisselend opgegeven en varieert van 2.9% (Pemberton, 1930) tot 48% (Behars en Sakulsky, 1968). Gezien het natuurlijke beloop van hyperthyreoïdie lijkt het eerstgenoemde cijfer weinig realistisch. Hoewel de discrepantie in opgegeven frequenties tenminste voor een deel verklaard kon worden door verschillen in opzet en uitwerking van onderzoeken, zoals de duur van de periode van follow-up, lijkt de frequentie van voorkomen van hypothyreoïdie na operatie af te hangen van een aantal factoren waaronder de grootte van de resterende schildklier (Michie e.a., 1972), de mate van lymfocyttaire infiltratie in de schildklier (Greene e.a., 1950) en van het voorkomen van complement bindende antilichamen in het serum (Irvine en Stewart, 1967). Bartels (1953) wees er op dat in de eerste weken na operatie nogal eens een hypothyreoïdie optrad, die binnen een half jaar spontaan verdween. Green en Wilson (1964) waren de eersten die aan toonden dat post-operatieve hypothyreoïdie niet alleen kort na de operatie optreedt, maar dat de frequentie bovendien jaarlijks met een zeker percentage toeneemt. In een na-onderzoek enkele jaren geleden uitgevoerd in Rotterdam bleek dat van de in totaal 114 patiënten die 8 tot 20 jaar tevoren een strumectomie ondergingen wegens hyperthyreoïdie

door de ziekte van Graves (n=38) of een toxisch multinodulair struma (n=19) respectievelijk 39 en 32% hypothyreoot was geworden, terwijl zulks bij geen van de patienten na operatie van een niet toxisch multinodulair struma (n=57) werd waargenomen (Van Welsum e a , 1976) Van het optreden van recidief van hyperthyreoidie wordt wel gezegd dat dit na chirurgische behandeling zelden zou optreden (Cattell e a , 1952) In de meer recente literatuur variëren de vermelde percentages van 0 na maximaal 13 jaar (Murley en Rigg, 1968) tot 25% na een maximale follow-up van 29 jaar (Thjodleifsson, 1978) Het lijkt waarschijnlijk dat ook deze percentages vooral worden bepaald door de grootte van de resterende schildklier

Chirurgische behandeling komt als eerste keus van behandeling in aanmerking voor patienten met mechanische bezwaren door het struma Voorts bij kinderen wanneer zij onvoldoende cooperatief zijn of als schadelijke bijwerkingen van thyreostatica optreden

Een bespreking van de diverse chirurgische handelwijzen valt buiten het bestek van dit proefschrift

Resumerend kan worden gesteld dat gegevens in de literatuur over frequentie van complicaties van chirurgische behandeling sterk wisselen en zeker voor een belangrijk deel afhangen van de chirurgische techniek en vaardigheid Bovendien wordt interpretatie van gegevens in de literatuur bemoeilijkt doordat doorgaans geen onderscheid gemaakt wordt tussen de ziekte van Graves en andere vormen van hyperthyreoidie

§ 3. Behandeling met thyreostatica

In het begin van de veertiger jaren werd via onderzoek aan proefdieren vastgesteld dat thioureum-derivaten de endocriene functie van de schildklier kunnen remmen Astwood (1943) was de eerste die behandeling van hyperthyreoidie met thioureum en thiouracil beschreef De klassieke thyreostatica zoals propylthiouracil, methimazol (Strumazol^R) en carbimazol (Basolest^R) zijn ook thans nog de meest gebruikte Deze medicamenten werken via remming van de synthese van schildklierhormoon Propylthiouracil remt bovendien de omzetting van thyroxine naar het biologisch meer actieve trijodothyronine buiten de schildklier (Abuud en Larsen, 1974)

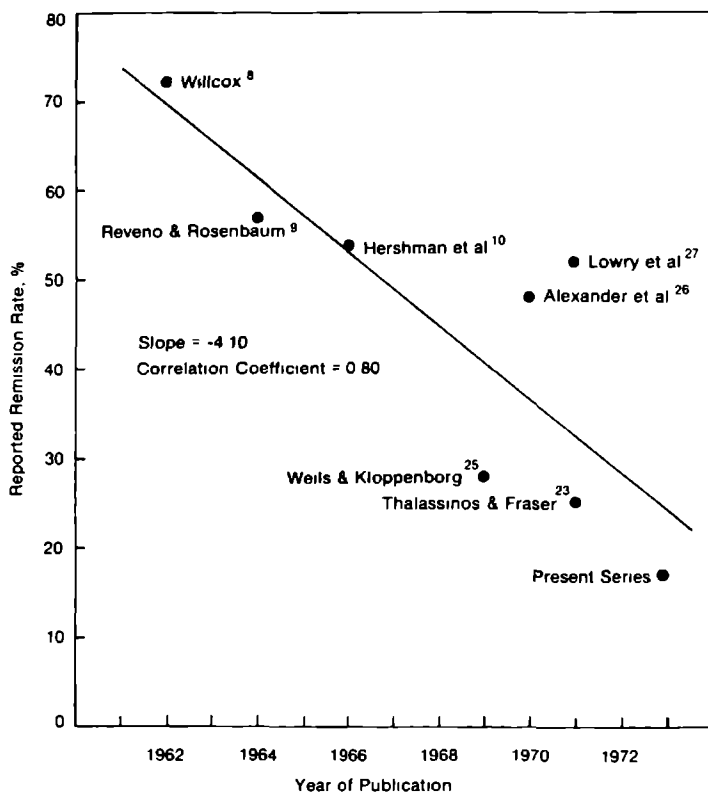
Als voordeel van behandeling met thiouracil derivaten kan worden genoemd dat een dergelijke blokkade van de synthese van schildklierhormoon reversibel is Bovendien worden andere nadelen inherent aan chirurgische of radiologische behandeling vermeden Bijwerkingen zoals

agranulocytose, allergische huidreacties, geelzucht, koorts en arthralgieën treden betrekkelijk zelden op. Wel wordt tijdens behandeling met thyreostatica nogal eens granulopenie vastgesteld. Deze verdwijnt meestal binnen een week na stoppen van de thyreostatica. Hierbij moet bedacht worden dat, met name bij de ziekte van Graves, relatieve lymfocytose vaak wordt gezien (Irvine e.a., 1977). Echte agranulocytose is veel zeldzamer, meestal reversibel en bij adequate behandeling zelden fataal (Ingbar en Woeber, 1974). Ontwikkeling van agranulocytose vindt plaats in een zeer kort tijdsbestek, hooguit één dag. Regelmatige controle van het aantal leucocyten en differentiatie van het bloedbeeld is voor vroegtijdige herkenning dan ook weinig zinvol. Zorgvuldige instructie van de patiënt om bij malaise, koorts of keelpijn dit direct te melden lijkt de beste voorzorgsmaatregel. Aan andere nadelen van thyreostatica zoals het kweken van 'arts-afhankelijkheid' en het koesteren van een 'kwaal' wordt hier voorbijgegaan.

Het aantal patiënten dat na een behandeling met thyreostatica in remissie blijft wordt in de literatuur sterk wisselend opgegeven. Tot rond 1970 werd algemeen aangenomen dat 50-60% van de patiënten behandeld met thyreostatica na staken daarvan permanent in remissie zou blijven. Dit geloof was gebaseerd op resultaten van patiëntenseries gepubliceerd tussen 1950 en 1960. Ervaring met thyreostatica in latere jaren stemde niet overeen met vroeger beschreven remissie-percentages (Wartofsky, 1973). Ook in deze kliniek werd het resultaat van behandeling met thyreostatica bestudeerd. Van de 117 patiënten die gedurende 2 jaar met thyreostica waren behandeld bleek dat 2 jaar na het beëindigen daarvan nog slechts 37% van de patiënten in remissie was (Wils, 1970).

Figuur 1-1 laat treffend zien dat de remissiepercentages opgegeven in de meer recente literatuur aanzienlijk lager zijn dan in de wat oudere. Een enkele maanden geleden verschenen studie uit 'The land of Graves' liet zien, dat minder dan 10% van de patiënten die 6 tot 19 maanden (gemiddeld 11 maanden) met thyreostatica waren behandeld 8 jaar later nog in remissie was. Bij patiënten die gemiddeld bijna 4 jaar met thyreostatica waren behandeld was dit percentage 38% (Sugrue, 1980). Door Wartofsky (1973) is wel gespeculeerd dat de negatieve correlatie tussen het opgegeven remissiepercentage en het jaar van publikatie te maken zou hebben met de mate van jodiden-opneming via het voedsel, die zou zijn toegenomen, vooral als gevolg van hogere jodiden-gehalten in brood en melk geproduceerd volgens moderne methoden (Pittman e.a., 1969, Stewart en Vidor, 1976). Deze hypothese wordt gesteund door gegevens van Alexander e.a. (1965) waaruit blijkt dat physiolo-

gische hoeveelheden jodiden een recidief van hyperthyreoïdie kunnen induceren of het optreden ervan kunnen versnellen. Na het beëindigen van een behandeling met thyreostatica heeft ook de overmatig functionerende schildklier enige tijd nodig om weer een normale voorraad jodiden op te bouwen. Pas daarna kan weer een overmaat schildklierhormoon worden geproduceerd. Van een echte remissie is dan geen sprake ge-



Remission rates after antithyroid therapy of toxic goiter reported during past ten years.

Figuur I-1 – Frequentie van recidief van hyperthyreoïdie na behandeling met thyreostatica zoals vermeld in de literatuur vanaf 1962 tot 1972. (Met toestemming van de auteurs en de uitgevers ontleend aan Wartofsky, J Amer Med Ass. 1973; 226:1083). De naam van Wils werd in deze publikatie tot 'Weils' misvormd

weest Een en ander zou kunnen verklaren waarom het grootste deel van de recidieven optreedt binnen een half jaar na het beeindigen van de behandeling (Solomon e a , 1953, Hershman e a, 1966, Wils en Klop-penborg, 1969)

Over de periode gedurende welke behandeling met thyreostatica zou moeten worden voortgezet om een zo groot mogelijke kans op blijvende remissie te krijgen bestaat geen eenstemmigheid Nog onlangs werd naar voren gebracht dat een korte behandeling met thyreostatica, dat wil zeggen staken van de behandeling bij het bereiken van euthyreoidie, vergelijkbare resultaten wat betreft remissiepercentages zou opleveren als langdurige behandeling (Greer e a , 1977) Toch blijkt uit een eveneens recente studie dat de resultaten van langdurige (4 jaar) behandeling wat betreft remissiepercentage op de lange duur wat beter zijn dan die van korter durende (1 jaar) behandeling (Sugrue e a , 1980)

In de literatuur zijn weinig gegevens bekend over de resultaten van be-handeling met thyreostatica van een recidief na een kuur met deze me-dicamenten Solomon (1953) geeft een remissie-percentage op van 36%, Hershman e a (1966) 43% en McLarty e a (1969a) slechts 23% Ook over de resultaten van behandeling met thyreostatica bij patienten met een recidief van hyperthyreoidie na operatie zijn weinig gegevens be-kend. Reveno en Rosenbaum (1964) vermeldden een remissie-percentage van 72%, McLarty e a. (1969b) van slechts 10%

Recente gegevens uit de literatuur wijzen er op dat slechts een kwart tot eenderde van de patienten die uitsluitend met thyreostatica worden behandeld, als gevolg van die behandeling in een blijvende remissie komen Wel moet daarbij worden bedacht dat het natuurlijke beloop van de ziekte zoals aangeduid in paragraaf 1 van dit hoofdstuk daarbij een rol zou kunnen spelen. Het is ongewenst om patienten die na behande-ling met één kuur thyreostatica een blijvende remissie kunnen bereiken direkt al een veel ingrijpender vorm van behandeling zoals operatie of toedienen van radioactief jodium te laten ondergaan Het probleem is echter dat moeilijk voorspeld kan worden welke patienten blijvend in remissie komen Volgens sommige auteurs zou met behulp van een suppressie-test met trijodothyronine, verricht na een kuur met thyreo-statica, een redelijk betrouwbare voorspelling over het beloop na het staken van de thyreostatica kunnen worden verkregen (Cassidy, 1965, Frus, 1965, Alexander e a , 1973) Anderen bepleiten daartoe de concentratie van 'thyroid stimulating antibodies' (Mukhtar e.a., 1975) of van het thyreoglobuline in serum (Van Herle e.a., 1973) te vervolgen. Het lijkt raadzaam om tevoren niet behandelde patienten in eerste in-stantie gedurende enige tijd te behandelen met thyreostatica. Zeker bij

kinderen, bij wie dit ziektebeeld overigens vrij zeldzaam is, zou het effect van behandeling met thyreostatica moeten worden afgewacht alvorens tot chirurgie te adviseren. Tijdens de zwangerschap is het bijna steeds goed mogelijk hyperthyreoïdie met lage doses thyreostatica te behandelen. Bovendien leert de ervaring dat hyperthyreoïdie tijdens de zwangerschap nogal eens spontaan in remissie gaat.

Resumerend lijkt het, hoewel de kans op blijvende remissie na behandeling met thyreostatica niet erg groot is, de voorkeur te verdienen om tevoren onbehandelde patiënten gedurende enige tijd met thyreostatica te behandelen. Immers, bij ongeveer 1 van de 3 à 4 patiënten wordt post of propter een dergelijk weinig ingrijpende behandeling een blijvende remissie bereikt.

§ 4. Behandeling met radioactief jodium

Radioactief jodium wordt rond 40 jaar gebruikt bij de behandeling van hyperthyreoïdie. In 1934 werd door Fermi als eerste via beschieting van jodium met neutronen radioactief jodium verkregen. Drie jaar later konden Herz, Roberts en Evans, werkzaam in het Massachusetts General Hospital te Boston beschikken over ^{128}I (halveringstijd 25 minuten). Na experimenteel onderzoek bij proefdieren beschreven zij in 1942 de eerste serie patiënten die met radioactief jodium waren behandeld (Hertz en Roberts, 1942). Hierbij werd als radionuclide ^{130}I gebruikt (halveringstijd 12 uren). Chapman en Evans (1946) waren de eersten die het optreden van hypothyreoïdie na toediening van radioactief jodium beschreven. In 1946 kwam de eerste kernreactor voor andere dan militaire doeleinden in bedrijf. Daardoor kwam een isotoop van jodium ter beschikking, ^{131}I , dat onder andere vanwege zijn halveringstijd van 8 dagen veel geschikter was voor een aantal diagnostische en therapeutische toepassingen in de geneeskunde dan de tevoren gebruikte radionucliden. ^{131}I verliest zijn overschot aan energie in ongeveer 90% van de desintegraties door het uitstoten van een electron (uit de atoomkern) met een maximale energie van 606 keV (β -straling). De dochterkern blijft in een aangeslagen toestand achter. Enkele nanoseconden later verliest deze kern zijn overmaat aan energie (in ongeveer 84% der desintegraties) door uitzending van een foton van 364 keV (γ -straling). De β -deeltjes geven in weefsel hun energie af over een traject van ten hoogste 2000 μm . De hoogte van een follikelcel van de schildklier is ongeveer 15 μm . Het ^{131}I dat voornamelijk in het colloid van een follikelcel wordt

opgenomen zal dus niet alleen het cytoplasma en de kern van die cel bestralen, maar ook naastgelegen follikelcellen.

4.1. HISTOLOGISCHE BEVINDINGEN NA THERAPEUTISCHE DOSES ^{131}I

Bij histologisch onderzoek van onbehandelde patiënten met hyperthyreoïdie worden 4 typische kenmerken gezien: hoge cilindrische follikelcellen, proliferatie van epitheel in het lumen van de follikel, resorptievacuolen en focale infiltratie van lymfocyten en plasmacellen. Kennedy en Thomson (1973) verrichtten histologisch onderzoek aan schildklieren van patiënten die 2 dagen tot 13 jaar tevoren met therapeutische doses ^{131}I waren behandeld. Drieëntwintig patiënten hadden een toxisch diffuus struma, 9 een toxisch nodulair struma. Bij 9 patiënten werd de schildklier gedurende het leven verwijderd, in de overige gevallen bij obductie. De auteurs maakten daarbij onderscheid tussen afwijkingen die gevonden werden in de eerste 3 maanden na toediening van een therapeutische dosis en die welke nadien werden gevonden. Voor beter begrip van het volgende moet men zich realiseren dat radioactief jodium wordt geconcentreerd in het colloid van de follikels. De buitenste laag van het colloid is de plaats waar de hoogste turnover van gejodeerde produkten van de synthese van schildklierhormoon optreedt. Vandaar de concentraties van radioactief jodium daar ter plaatse. In de 1e fase na toediening van een therapeutische dosis ^{131}I werden aan de follikelcellen oxyfiële veranderingen gezien. Er was sprake van pyknose van de kern en pleiomorfie van de epitheelcellen. De follikulaire bouw ging voor een deel verloren. Sommige follikels verloren hun lumen en collabeerden. Daarnaast werden groepjes follikelcellen waargenomen die los in het colloid lagen. Het colloid bevond zich niet meer uitsluitend in het lumen van de follikels maar ook daarbuiten. In het stroma werden na toediening van een hoge dosis radioactief jodium geen tekenen van focale thyreoïditis gezien. Na 3 tot 4 weken werd fibrose waargenomen, aanvankelijk gelocaliseerd rond een groep follikels (lobulus), later om vrijwel elke individuele follikel. Rond de gedilateerde vaten werd een manchet met eosinofiel materiaal gezien dat soms kleurde als fibrine en soms als collageen. Bij het beoordelen van de zogenaamde late afwijkingen moet onderscheid gemaakt worden tussen de groep patiënten die na toediening van een therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot was, patiënten die euthyreoot waren geworden en patiënten die inmiddels een hypothyreoïdie hadden ontwikkeld. Bij de patiënten die nog hyper-

thyreoot waren werden nauwelijks andere afwijkingen gevonden dan die passend bij een hyperactieve schildklier. Er was hyperplasie van het epitheel met invaginatie, weinig pleiomorfie, weinig fibrose, hooguit perinodulair en perilobulair en enig infiltraat van plasmacellen en lymfocyten. Er waren geen vaatafwijkingen. Bij de patiënten die euthyreoot waren geworden en de patiënten die inmiddels een hypothyreoïdie ontwikkeld hadden was er een spectrum van afwijkingen. De patiënten die nog euthyreoot waren toonden fibrose, niet alleen perinodulair en perilobulair maar ook perifollikulair. Er waren geen vaatafwijkingen. Bij patiënten met hypothyreoïdie was de klier atrofisch, er was geen functionerend epitheel meer. Er was een sterke pleiomorfie met oxyfiele veranderingen in de epitheelcellen. De follikulaire structuur was verloren gegaan. Er was een sterke fibrose, maar het extrathyreoïdale weefsel was hierin nooit betrokken, zoals meestal wel het geval is na uitwendige bestraling. Er werd geen infiltraat van lymfocyten of plasmacellen meer gezien. Om de gedilateerde vaten werd een manchet met eosinofiel materiaal aangetroffen.

Bij patiënten met tevoren diffuus vergrote schildklieren werden regelmatig, overigens benigne, noduli gevonden. Bij autoradiografisch onderzoek bleek dat niet alleen bij patiënten met een nodulair struma maar ook bij een diffuus struma de verdeling van het ^{131}I over de schildklier onregelmatig was. De geabsorbeerde stralingsdosis zal derhalve niet overal even groot zijn en men zou ook hiermee bij het interpreteren van berekeningen van stralingsdoses rekening moeten houden.

4.2. STRALENBELASTING VAN DE GONADEN

De stralenbelasting van de gonaden na toediening van ^{131}I wordt in de literatuur zeer verschillend opgegeven. Vennart en Minsky (1962) berekenden een stralenbelasting op de ovaria van 3.5 rad per mCi. Wellman en Anger (1971) daarentegen geven een stralenbelasting op van 0.05 rad per toegediende mCi. Deze variatie is vooral een gevolg van verschillen in aannamen bij de berekeningen. De resultaten in de literatuur zijn meestal gebaseerd op gegevens van de huishouding van jodiden bij mensen met normale schildklierfunctie en houden in het algemeen geen rekening met de veranderingen daarin als gevolg van hyperthyreoïdie. Daarnaast moet onderscheid gemaakt worden tussen metingen en berekeningen na toediening van kleine doses voor diagnostische doeleinden en die na toediening van therapeutische hoeveelheden. Na toediening van grote doses ^{131}I kan de schildklier zodanig beschadigd

worden dat alleen al daardoor de huishouding van jodiden zeer aanzienlijke wijzigingen kan ondergaan. De jodidenkinetiek wordt zowel bij patiënten met hyperthyreoïdie als bij personen zonder schildklieraandoeningen vooral bepaald door 3 processen: klaring via de nieren, opneming in de schildklier en secretie van schildklierhormoon. De stralingsdosis die in de gonaden wordt geabsorbeerd wordt enerzijds gevormd door de β - en γ -bestraling uitgezonden door het ^{131}I dat in de gonaden zelf aanwezig is en anderzijds door γ -straling afkomstig van ^{131}I in de rest van het lichaam. Op basis van kinetische modellen (Colard e.a., 1965; DeGroot, 1966; Berman e.a., 1968; Singh e.a., 1974) werd door Robertson en Gorman (1976) de stralenbelasting in de ovaria na toediening van therapeutische doses ^{131}I bij de behandeling van hyperthyreoïdie berekend. Er werd uitgegaan van een opneming van ^{131}I in de schildklier van 80% en van een lichaamsgewicht van 70 kg. Als verdelingsvolume van ^{131}I werd 25 liter gehanteerd en bovendien werd aangenomen dat de concentratie van ^{131}I in de gonaden niet hoger was dan die in het bloed. Op grond van deze veronderstellingen werd een stralenbelasting in het ovarium berekend van 0.20 rad per oraal toegediende mCi ^{131}I . Op andere wijze werden in een rapport van het 'Medical Internal Radiation Dose Committee' (MIRD) (Snijder e.a., 1975) berekeningen gemaakt over de geabsorbeerde stralingsdosis in de uterus en de ovaria. In deze studie werd 0.17 ± 0.07 rad berekend voor de uterus en 0.14 ± 0.07 rad voor de ovaria. Philippon en Brière (1979) verrichtten directe metingen van het stralingsniveau in het kleine bekken door gebruik te maken van dosimeters in een 'intra-uterine device' dat kort voor toediening van een therapeutische dosis ^{131}I bij patiënten met hyperthyreoïdie in de uterus werd geplaatst en gedurende 2 maanden in situ werd gelaten. Op deze wijze werd een gemiddelde geabsorbeerde dosis gemeten van 0.18 ± 0.11 rad per mCi. De gevonden waarden toonden een zeer goede correlatie met de hierboven laatstgenoemde berekeningen (correlatiecoëfficiënt voor waarnemingen in de uterus versus berekeningen voor respectievelijk uterus en ovaria: $r=0.88$, $n=10$, $p < 0.01$, en $r=0.86$, $n=10$, $p < 0.01$).

Volgens vermelding in een rapport van de 'United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation' (UNSCEAR report, 1977) is de mediane stralenbelasting als gevolg van veel toegepaste röntgenologische methoden van onderzoek (coloninloop, intraveneuze en retrograde urografie) rond 0.6 rad met een spreiding van 0.1-2.1 rad. Na toediening van doses ^{131}I kleiner dan 10 mCi zal de als gevolg daarvan geabsorbeerde stralingsdosis dan ook van de orde van grootte zijn als die na dergelijke röntgenologische onderzoekmethoden. De mogelijke

genetische gevolgen van ioniserende straling zijn uitvoerig in bespreking geweest in onder andere de adviescommissie van The National Academy of Sciences te New York over de 'Biological Effects of Ionizing Radiation' (BEIR report, 1972) en in de eerder genoemde commissie van de Verenigde Naties (UNSCEAR report, 1977). Hoewel in deze rapporten de kans op genetische schade zeer gering wordt geacht geven wij bij patienten die nog reproductie ambieren de voorkeur aan andere wijzen van behandeling van hyperthyreoidie, omdat de verkregen ervaringen bij gebruik van radioactief jodium gedurende thans 40 jaar, te kort is om wellicht toch betekenisvolle effecten op genetisch materiaal aan het licht te brengen.

4.3 ANDERE ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ^{131}I

Vanwege het mogelijke gevaar van beschadiging van genetisch materiaal en daardoor mogelijk carcinogene eigenschappen werd het gebruik van ^{131}I en vele instituten beperkt tot personen met hyperthyreoidie die ouder waren dan 30 tot 40 jaar. Sporadisch zijn gevallen van schildklier-carcinoom na behandeling met radioactief jodium in de literatuur gemeld (Staffurth 1966, Burke e a , 1967). Vele studies in de literatuur vanaf 1950 leverden aanwijzingen dat benigne en maligne tumoren van de schildklier na uitwendige bestraling vaker voor zouden komen. De latentietijd zou daarbij langer zijn dan 12 jaar (Hempelmann, 1977). In na-onderzoeken van grote series patienten die jaren tevoren met therapeutische doses ^{131}I waren behandeld werd echter nooit een toegenomen frequentie van tumoren in de schildklier waargenomen. Hierbij moet worden opgemerkt dat de periode van follow-up van deze patienten meestal korter was dan de hierboven aangegeven latentietijd van 12 jaar. In 1974 werd door een gecombineerde studiegroep van 25 grote medische centra in de Verenigde Staten en Engeland gerapporteerd over het voorkomen van kwaadaardige afwijkingen in de schildklier bij bijna 22 000 patienten die tussen 1946 en 1968 behandeld werden met ^{131}I . De frequentie bleek niet hoger te zijn dan die bij ongeveer 12 000 patienten die in dezelfde periode aan de schildklier waren geopereerd (Dobyns e a , 1974). In de 35 jaar waarin radioactief jodium op ruime schaal wordt gebruikt kon evenmin worden aangetoond dat er een abnormaal hoge frequentie was van maligne aandoeningen elders in het lichaam. In juli 1980 verscheen een Zweedse studie over het voorkomen van maligne tumoren van de schildklier bij 3 000 patienten die tussen 1951 en 1965 behandeld waren met radioactief jodium (Holm e a ,

1980). Bij 4 patiënten, allen vrouwen met een nodulair struma, werd een maligne schildklier carcinoom gevonden, bij 2 patiënten was dit van het follikulaire, bij 1 patiënt van het papillaire en bij 1 patiënt was het anaplastische type. Volgens opgave van het Zweedse instituut voor kankerregistratie zouden in een controle-groep die wat betreft leeftijd en geslacht vergelijkbaar was 3.2 patiënten met een maligne schildklier-tumor mogen worden verwacht. Overigens is het de vraag of het juist is om de groep patiënten die met radioactief jodium was behandeld te vergelijken met een euthyreote controle-groep. Het ware beter geweest een vergelijking te treffen met patiënten lijdende aan hyperthyreoïdie die op andere wijze dan met radioactief jodium waren behandeld.

Bijna 40 jaar ervaring met het gebruik van radioactief jodium ter behandeling van hyperthyreoïdie levert geen aanwijzing voor de vroeger geuite veronderstelling dat toediening van radioactief jodium maligne tumoren zou induceren. Of zulks ook geldt voor patiënten die beneden de leeftijd van 20 jaar met een lage dosis radioactief jodium werden behandeld is nog aan enige twijfel onderhevig (Dobyns e.a., 1974).

4.4. DOSERING VAN ^{131}I

Radioactief jodium leidt bij alle patiënten met hyperthyreoïdie tot remissie van de ziekte of tot hypothyreoïdie, indien de dosis maar groot genoeg is. Wanneer eenmaal euthyreoidie is bereikt is de kans op recidieven van de ziekte minimaal (Beling en Einhorn, 1961). Het enthousiaste gebruik van radioactief jodium bij de behandeling van hyperthyreoïdie werd getemperd toen bleek dat naarmate de patiënten langer werden vervolgd de frequentie van hypothyreoïdie toenam (Beling en Einhorn, 1961). De grootte van de toegediende dosis blijkt daarbij de belangrijkste rol te spelen (Hagen e.a., 1967; Smith en Wilson, 1967). Op grond van de grootte van de toegediende dosis en de als gevolg daarvan te verwachten frequentie van hypothyreoïdie kunnen een aantal strategieën van behandeling worden onderscheiden:

Ablatieve doses ^{131}I . Na toediening van een 'conventionele' dosis ^{131}I is het niet mogelijk om het beloop bij de individuele patiënt te voorspellen. Bovendien is de ontwikkeling van hypothyreoïdie vaak sluipend en, vooral bij oude patiënten, soms moeilijk te herkennen, zeker wanneer dit ziektebeeld pas jaren na behandeling met radioactief jodium optreedt. Op grond hiervan wordt door sommige auteurs wel gepropageerd om één grote dosis ^{131}I ineens toe te dienen gevolgd door substitutie-therapie met schildklierhormoon gedurende de rest van het leven (Safa en

Skillem, 1975). Zij vonden dat na toediening van een gemiddelde dosis van 13 mCi bij 90% van de patiënten de hyperthyreoïdie binnen 3 maanden tot verdwijnen was gebracht. Een dergelijke wijze van behandeling kan, bij oudere patiënten met cardiale problemen en vanuit een oogpunt van kostenbewaking, wellicht verantwoord zijn. Toch blijft deze benadering onbevredigend omdat men in de meeste gevallen liever een toestand van euthyreoidie zou willen bereiken.

Conventionele doses ^{131}I . De rond 1960 meestal gehanteerde wijze van dosering was er op gericht de hyperthyreoïdie met één dosis tot verdwijnen te brengen. Na één 'conventionele' dosis bereikte 50 tot 70% van de patiënten euthyreoidie (Cassidy en Astwood, 1959; Nofal e.a., 1966). De wijze waarop de toe te dienen dosis wordt berekend wisselt sterk. Sommigen houden bij het bepalen van toe te dienen doses rekening met het op enigerlei wijze geschatte gewicht van de schildklier en dienen aldus bijvoorbeeld 160 μCi per gram schildklierweefsel toe (Dunn en Chapman, 1964). Anderen houden niet alleen rekening met het geschatte gewicht van de schildklier, maar ook met de mate van opname van ^{131}I in dat orgaan (Jackson, 1971). Deze laatste grootte wordt bepaald na toediening van een speurdosis. Weer anderen berekenen de grootte van de toe te dienen dosis op basis van een tevoren vastgestelde stralingsdosis die in de schildklier moet worden geabsorbeerd, bijvoorbeeld 7.000 rad (Green en Wilson, 1964). Hierbij wordt naast het geschatte gewicht van de schildklier en de opname van het radionuclide rekening gehouden met de verblijftijd van ^{131}I in de schildklier. In het negende hoofdstuk zal uitvoerig op deze wijzen van berekening worden ingegaan.

In tabel I-1 is de frequentie van hypothyreoïdie zoals opgegeven in een viertal grote patiëntenseries, gerangschikt naar grootte van de toegepaste dosis, bijeengezet.

De jaarlijkse toename van hypothyreoïdie werd in deze series door Glennon e.a. (1972) berekend, gebruik makend van de 'life-table' methode. De tabel laat zien dat de frequentie van hypothyreoïdie na 1 jaar sterk wisselt en afneemt bij lagere doses. Een zeker percentage van de patiënten dat na het eerste jaar nog euthyreoot was werd in de daaropvolgende jaren hypothyreoot. De gegevens lijken er niet op te wijzen dat daarvoor ook geldt dat het percentage daalt bij lagere dosering. Sedert het midden van de zestiger jaren werden pogingen ondernomen de frequentie van zowel vroege, dat wil zeggen binnen 1 jaar optredende, als late hypothyreoïdie te verminderen. Men trachtte dit te bereiken door de grootte van de toe te dienen dosis te verkleinen.

Verlaging van de conventionele dosis ^{131}I . Smith en Wilson (1967) ver-

Tabel I-1 – Het voorkomen van hypothyreoïdie en de toegediende dosis ^{131}I in 4 grote patiëntenseries

Auteur	aantal patienten	toegediende dosis ^{131}I	voorkomen van hypothyreoïdie na 1 jaar	geschatte jaarlijkse toeneming van hypothyreoïdie na het eerste jaar
		mCi	%	%
Nofal e.a. (1966)	848	10–18	41	2.8
Cassidy e.a. (1968)	507	6–10	20	6.0
Dunn en Chapman (1964)	1391	8	20	1.7
Green en Wilson (1964)	904	5	9	2.7

geleken het resultaat van behandeling bij 3 groepen patienten. De eerste groep kreeg een dubbele conventionele dosis, een tweede een conventionele dosis en de derde groep de helft daarvan. Toediening van een conventionele dosis betekende dat zoveel mCi's ^{131}I werden toegediend dat, volgens berekening, in de schildklier een stralingsdosis werd geabsorbeerd van 7.000 rad. Gemiddeld was hiervoor ruim 5 mCi ^{131}I nodig. Na een vervolgperiode van 5 jaar bleek dat 40% van de patienten die een dubbele conventionele dosis had gehad hypothyreoot was geworden. Na een conventionele dosis was dit percentage 25% en na de helft daarvan slechts 8%. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat het merendeel van de patienten gedurende 2 jaar thyreostatica gebruikte. Cevallos e.a. (1974) vergeleken het resultaat van behandeling van een groep patienten die een hoge dosis ^{131}I kreeg (160 μCi per gram geschat schildkliergewicht) met dat van een groep die een lagere dosis kreeg toegediend (80 $\mu\text{Ci/g}$). Alle patienten kregen na de behandeling gedurende 4 maanden kaliumjodide. Zes jaar later was 48% van de patienten die een hoge dosis kregen en 24% van de patienten met een lage dosis hypothyreoot. Door het verlagen van de toegediende dosis leek het dus mogelijk de frequentie van zowel vroeg als laat optredende hypothyreoïdie te doen afnemen. Rapoport e.a. (1973) en Reinwein e.a. (1973) verkleinden de toe te dienen dosis ^{131}I verder tot een niveau

waarbij volgens berekening 50 μCi per gram weefsel in de schildklier werd geretineerd. Slechts 7% van de 85 door Rapoport behandelde patiënten was 1 jaar na behandeling hypothyreoot. Vierenvijftig procent van de patiënten was op dat moment nog hyperthyreoot. Verlaging van de toegediende dosis ^{131}I had aldus tot gevolg dat een aanzienlijk deel van de patiënten een tweede en eventueel volgende dosis ^{131}I nodig had. Slechts 3% van de 334 door Reinwein e.a. behandelde patiënten bleek 7 tot 16 jaar later klinisch hypothyreoot te zijn geworden. Ook in hun serie had een groot deel van de patiënten een tweede en eventueel volgende dosis ^{131}I nodig. In de groep patiënten bij wie de schildklier klein was, had 27% van de patiënten meer dan 2 doses ^{131}I nodig. In de groep patiënten met een zichtbare vergroting van de schildklier was dit percentage 53%. Door het verkleinen van de toegediende dosis nam aldus het percentage van de patiënten dat na één dosis ^{131}I nog hyperthyreoot was toe en dit was vooral het geval bij de patiënten met een vergroting van de schildklier. Overigens moet er op gewezen worden dat de Duitse auteurs van deze studie enerzijds over een toegediende dosis van 50 μCi per gram schildklierweefsel spreken, maar vervolgens aantallen mCi's toegediend ^{131}I vermelden die volstrekt niet met elkaar verenigbaar zijn. De resultaten en conclusies van deze auteurs moeten daarom met de grootste reserve bekeken worden. Goolden en Russell Fraser (1969a) gaven aanvankelijk zoveel ^{131}I dat 150 μCi per gram weefsel in de schildklier werd opgenomen. Vanuit de ervaring dat via deze wijze van behandeling patiënten met kleine schildklieren vaak hypothyreoot werden en patiënten met grote schildklieren óf hyperthyreoot bleven óf een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelden streefden zij in latere jaren naar een lagere concentratie van het radionuclide bij kleine schildklieren en een hogere bij grote schildklieren: 60 $\mu\text{Ci/g}$ bij een gewicht van 30 gram, bij grotere schildklieren geleidelijk toenemend tot 300 $\mu\text{Ci/g}$ bij een gewicht van 70 gram en hoger. Ook door andere auteurs werd een soortgelijke correctie voor de grootte van de schildklier toegepast (Glanzmann e.a., 1975 en DeGroot, 1975). De laatstgenoemde auteur dient aan een patiënt die volgens schatting bij palpatie een schildkliergewicht heeft van 10–20 gram zoveel ^{131}I toe dat 40 μCi per gram weefsel wordt opgenomen. Bij een geschat gewicht van 90–100 gram wordt een concentratie van 90 $\mu\text{Ci/g}$ nagestreefd. Uitgaande van een effectieve halveringstijd van het radionuclide in de schildklier van 5.9 dagen zal aldus, volgens berekening, in een schildklier van 10–20 gram een stralingsdosis worden geabsorbeerd van ruim 3.000 rad en in een klier van 90–100 gram bijna 8.000 rad. Vierenzestig patiënten werden door deze onderzoekers op deze wijze behandeld. Na 1 jaar was

66% van de patiënten euthyreoot, 10% hypothyreoot en 24% nog hyperthyreoot. Dit resultaat was duidelijk beter dan in een vroegere serie waarnemingen van deze groep waarin, ongeacht de grootte van de schildklier, gestreefd werd naar een concentratie van 50 μCi per gram weefsel (Roudebush e.a., 1977). Het gebruik van multi-pele kleine doses biedt de mogelijkheid de reactie van de patiënt te testen. Uiteraard gaat dit gepaard met verlenging van de duur van de behandeling waardoor het vrijwel steeds nodig zal zijn de behandeling met radioactief jodium te combineren met thyreostatica.

Gefractioneerde lage doses ^{131}I . In het negende hoofdstuk zal de betrouwbaarheid van de bepaling van de grootheden die gebruikt worden bij het berekenen van toe te dienen doses ^{131}I , volgens gangbare formules, worden besproken. Door enkele auteurs werd de betrouwbaarheid van bepaling van genoemde grootheden gering geacht. Mede omdat een eenvoudige meting van de gevoeligheid van de schildklier voor ioniserende straling ontbreekt, werd door deze auteurs gekozen voor een behandel-schema met ^{131}I waarbij de grootte van toe te dienen doses tevoren was vastgesteld en dus geen rekening werd behouden met factoren als de grootte van de schildklier etc. (Wils en Kloppenborg, 1971; Glennon e.a., 1972; McCullagh e.a., 1976). De eerstgenoemde auteurs dienden als 1e en als 2e dosis 2 mCi ^{131}I toe. Gedurende een vervolgerperiode van slechts 1 jaar werd geen van deze patiënten hypothyreoot. Glennon e.a. (1972) onderzochten het resultaat van behandeling van 55 patiënten die na toediening van 3 mCi of minder euthyreoot waren geworden. Eén jaar na toediening was bijna 4, na 5 jaar bijna 8% van de patiënten hypothyreoot. Na het 5e jaar nam het percentage patiënten met hypothyreoïdie jaarlijks met 3.4% toe. Na een vervolgerperiode van 17 jaar werd dan ook een frequentie van hypothyreoïdie, berekend volgens de life-table methode, verwacht van 48%. McCullagh e.a. (1976) lieten zien dat 90% van 24 patiënten met kleine schildklieren en een milde vorm van hyperthyreoïdie, die behandeld waren met één dosis ^{131}I van 2, 2.5 of 3 mCi na een vervolgerperiode van 17 jaar of langer hypothyreoot was geworden. Geen van deze patiënten was behandeld met thyreostatica. Gezien het teleurstellende resultaat concludeerden laatstgenoemde auteurs dat de ontwikkeling van hypothyreoïdie niet afhangt van de grootte van de toegediende dosis ^{131}I en adviseerden daarom, in navolging van Safa en Skillern (1975) om patiënten met de ziekte van Graves te behandelen met relatief hoge doses ^{131}I , gewoonlijk 10–15 mCi.

Resumerend lijkt het, op basis van gegevens in de literatuur, mogelijk om het voorkomen van hypothyreoïdie te verminderen door de toe te

dienen dosis ^{131}I te verkleinen. Een groter percentage van de patiënten blijft dan nog hyperthyreoot na 1 dosis.

In de literatuur zijn weinig gegevens over het resultaat van behandeling met tevoren vastgestelde kleine doses ^{131}I bekend. De weinige gegevens die er zijn duiden er niet op dat na een dergelijke behandeling de jaarlijkse toeneming van het percentage patiënten dat hypothyreoot wordt, aanzienlijk lager is dan na behandeling met lage doses berekend volgens gangbare formules.

§ 5. Behandeling met ^{131}I in combinatie met thyreostatica

Met het gebruik van uitsluitend radioactief jodium kan het ziektebeeld hyperthyreoidie niet op snelle wijze tot verdwijnen worden gebracht, op welke wijze en in welke dosering radioactief jodium ook wordt toegepast. Wanneer er sprake is van een milde vorm van hyperthyreoidie kan met ^{131}I alleen worden volstaan. Immers, na toediening zeker van hoge doses ^{131}I mag na enkele weken reeds een begin van effect verwacht worden. Is er daarentegen sprake van een ernstig ziektebeeld, dan is snellere controle van het ziektebeeld vaak geboden. Dit kan op eenvoudige manier worden bereikt door toediening van thyreostatica. Voor het vervolgen van de mate van ^{131}I -opneming in de schildklier en het eventueel toedienen van aanvullende therapeutische doses ^{131}I kan de medicatie met thyreostatica enkele dagen onderbroken worden.

Er zou ook nog een geheel andere reden kunnen zijn om vóór en na behandeling met radioactief jodium thyreostatica te gebruiken. In de literatuur zijn aanwijzingen te vinden dat het gebruik van thyreostatica vóór toedienen van radioactief jodium een stralenbeschermend effect op de schildklier zou hebben. Zo vond Cassidy (1964) dat de frequentie van hypothyreoidie geringer was bij patiënten die na toediening van therapeutische doses radioactief jodium tijdelijk met thyreostatica werden behandeld. Andere auteurs vonden dat bij patiënten die kort vóór toediening van radioactief jodium met thyreostatica waren behandeld minder vaak hypothyreoidie voorkwam (Segal e.a., 1961; Dunn en Chapman, 1964). Goolden en Russell Fraser (1969b) daarentegen zagen geen verschil in resultaat van behandeling met radioactief jodium tussen een groep van 83 patiënten die tevoren met carbimazol was behandeld en een groep van 98 patiënten bij wie zulks niet was gebeurd. De hier signaleerde discrepantie zou het gevolg kunnen zijn van de aard van het gebruikte thyreostaticum. Thioureum-derivaten, zoals propylthiouracil en methimazol bevatten in tegenstelling tot carbimazol een sulf-

hydrolyradicaal dat in dierexperimenteel onderzoek bescherming tegen ioniserende straling bleek te bieden (Forssberg, 1950; Mole e.a., 1950; Limperos en Mosher, 1950). Dit zou kunnen verklaren waarom Goolden en Russell Fraser (1969b) geen verschil vonden tussen beide groepen patiënten al dan niet voorbehandeld met carbimazol. In een recent verschenen prospectieve studie (Steinbach e.a., 1979) werd het effect van behandeling met radioactief jodium vergeleken bij patiënten die tevoren wel met propylthiouracil of methimazol werden behandeld en bij patiënten die niet een dergelijke voorbehandeling hadden gehad. In deze studie werd zoveel radioactief jodium toegediend dat volgens berekening een stralingsdosis van 5.000 rad in de schildklier werd geabsorbeerd. Deze auteurs concludeerden dat de frequentie van hypothyreoidie in de voorbehandelde groep reeds na 1 jaar significant lager was dan in de andere (resp. 8 en 36%).

In het verleden is op grond van onderzoek aan ratten wel de vrees uitgesproken dat de combinatie van radioactief jodium en thyreostatica carcinogeen zou zijn (Domach, 1953). Sinds de invoering van de behandeling met radioactief jodium zijn vele tienduizenden patiënten met de combinatie radioactief jodium en thyreostatica behandeld. Uit de gegevens die verkregen werden bij de eerder genoemde zeer grote na-onderzoeken (Dobyns e.a., 1974, Holm e.a., 1980) werden daarvoor geen aanwijzingen gevonden.

Radioactief jodium lijkt de voorkeur te verdienen bij patiënten die geen reproductie (meer) ambieren en die geen mechanische bezwaren door een groot struma hebben. Voorts bij patiënten met een recidief na operatie in het verleden en bij patiënten bij wie hyperthyreoidie na chirurgie bleef bestaan. Een 3e groep van patiënten bij wie behandeling met radioactief jodium is geïndiceerd is die groep patiënten bij wie thyreostatische behandeling niet tot remissie leidde en die, na duidelijke en objectieve informatie, blijvende medicamenteuze behandeling afwijzen en daarnaast (vaak om cosmetische redenen) chirurgie vrezen.

§ 6. Samenvatting

Hoewel het percentage blijvende remissies na behandeling met thyreostatica niet erg groot is lijkt deze behandeling toch bij veel patiënten als eerste keuze in aanmerking te komen. Immers, deze behandeling is weinig ingrijpend, vermijdt de risico's van radioactief jodium en van chirurgie en een, weliswaar klein, percentage van de patiënten bereikt een blijvende remissie. Behandeling met ablatieve doses radioactief jodium,

gevolgd door substitutie-therapie met schildklierhormoon is wellicht vanuit een oogpunt van kostenbeheersing in de gezondheidszorg te verdedigen. In een land als Nederland heeft deze benadering geen ingang gevonden. In het verleden zijn veel wijzen van berekening van toegepaste doses radioactief jodium voorgesteld en beproefd. Ook al zouden parameters op grond waarvan deze berekeningen worden uitgevoerd een redelijke mate van betrouwbaarheid hebben en zou de aldus berekende stralingsdosis ook werkelijk in de schildklier worden geabsorbeerd dan nog zijn het biologische effect op de schildklier en het beloop op lange termijn niet goed voorspelbaar. Zorgvuldige na-onderzoeken in grote series patiënten hebben de in het verleden geuite veronderstelling dat na radioactief jodium vaker maligne ontaarding in de schildklier en elders zal optreden niet kunnen bevestigen. Ditzelfde geldt tot op heden voor genetische schade. Behandeling met lage doses radioactief jodium leidt tot een frequentie van hypothyreoïdie die waarschijnlijk niet wezenlijk hoger is dan die na chirurgische behandeling.

HET SCHEMA VAN BEHANDELING

In dit hoofdstuk worden allereerst de gegevens besproken waarop de diagnose hyperthyreoïdie werd gebaseerd. Na een bespreking van de wijze van selectie van patiënten volgt een beschrijving van het protocol. Vervolgens wordt de uitvoering van het schema van behandeling besproken. Aan het slot van dit hoofdstuk wordt beschreven op welke wijze de therapeutische doses ^{131}I werden toegediend en worden de statistische methoden beschreven, die bij de analyse van de gegevens werden toegepast.

§ 1. De diagnose hyperthyreoïdie

Bij het stellen van de diagnose hyperthyreoïdie werd gelet op:

- a. algemeen bekende klinische symptomen en verschijnselen, zoals warmte-intolerantie, transpireren, palpaties, angineuze klachten, gewichtsverlies, verhoogde frequentie van defaecatie, jeuk, slaapstoornissen, oligo- en amenorrhoea;
- b. oogverschijnselen passend bij de ziekte van Graves zoals branderig gevoel, tranenvloed, dubbelbeelden, chemosis, 'glansogen', exophthalmos en oogspierparesen;
- c. palpatie van de schildklier. Gelet werd op de consistentie van de schildklier, de symmetrie van de schildklierkwabben, het oppervlak, de grootte en het voorkomen van vaatgeruisen;
- d. overige bevindingen bij lichamelijk onderzoek: gewicht, lengte, polsfrequentie, polskwaliteiten zoals regulariteit, extrasystolie en boezemfibrilleren en de polsdruk;
- e. het voorkomen van schildklierziekten in de familie;
- f. opname van een speurdosis ^{131}I in de schildklier;
- g. scintigrafisch onderzoek van de schildklier;

- h. laboratoriumwaarden: de PBI-waarde, de thyroxinespiegel in het bloed, het cholesterolgehalte en de alkalische fosfatase activiteit in het serum.

§ 2. Beschrijving van methoden en interpretatie van laboratoriumbepalingen

Achtereenvolgens worden besproken de opneming van een speurdosis ^{131}I in de schildklier, scintigrafisch onderzoek van de schildklier en bepalingen in het bloed.

2.1. OPNEMING VAN EEN SPEURDOSIS ^{131}I IN DE SCHILDKLIER

Drie en 24 uur na toediening per os van een capsule die 5-10 μCi ^{131}I in de vorm van natriumjodide bevatte werd de opneming van ^{131}I in de schildklier bepaald. Meting van de ^{131}I -activiteit in de schildklier geschiedde met behulp van een 2 x 2 inch met thallium geactiveerd natriumjodide-kristal met daaraan gekoppeld een één-kanaalsspectrometer. De afmetingen van de collimator voldeden aan de richtlijnen opgesteld door The International Atomic Energy Agency (1962). De collimator lag horizontaal in een statief. De zittende patiënt werd zodanig voor de collimator geplaatst dat de schildklier zich in het midden van het gezichtsveld van de collimator bevond en de afstand tussen de schildklier en het kristal optimaal was. De kin rustte op een steun. De meettijd bedroeg 2 minuten. Het meetresultaat werd gecorrigeerd voor de blanco, verkregen door de patiënt in dezelfde houding te meten vlak voor toediening van de speurdosis. Met behulp van meting van een standaard van het gebruikte radiofarmacon in identieke geometrische positie voor de collimator, werd de jodide-opneming van de schildklier uitgedrukt als percentage van de toegediende dosis. Vieren-twintig en 48 uur na toediening van de speurdosis werd een bloedmonster afgenomen en de totale ^{131}I -activiteit in 3 ml plasma bepaald met behulp van een 2 x 2 inch putkristal verbonden met een één-kanaals-spectrometer. De meettijd bedroeg 20 minuten. Na correctie voor achtergrond-activiteit werd het meetresultaat vergeleken met dat van de toegediende dosis. Daartoe werd 3 ml van een standaard-oplossing, verkegen door een capsule met 5-10 μCi ^{131}I op te lossen in 1 liter water, eveneens gedurende 20 minuten geteld. Deling van het aantal counts gemeten in 3 ml plasma door het aantal counts in 3 ml standaard-

oplossing, leverde de totale ^{131}I -activiteit in plasma uitgedrukt in procenten van de toegediende dosis per liter plasma.

Het 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek geeft informatie bij de diagnostiek van onbehandelde hyperthyreoïdie en kan ook gehanteerd worden bij de beoordeling van het resultaat van behandeling met thyreostatica en/of radio-actief jodium.

2.1.1. Het 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek bij de diagnostiek van hyperthyreoïdie

Wils (1970) verrichtte bij 156 proefpersonen en patiënten met een normale schildklierfunctie volgens de hierboven beschreven methode metingen van de opneming van een speurdosis ^{131}I in de schildklier. Drie uur na toediening varieerde de opneming van 5-30% (gemiddeld 15%, standaarddeviatie 6%). Na 24 uur bedroeg de opneming 10-59% (gemiddeld 34%, standaarddeviatie 9%). Na toediening van schildklierhormoon neemt de opneming van ^{131}I door de schildklier bij personen met een normale schildklierfunctie sterk af (Werner e.a. 1949, 1952; Greer en Smith 1954). De 24-uurs opneming van ^{131}I in de schildklier bleek na toediening van 75 μg T_3 gedurende 8 dagen minder dan 20% van de toegediende dosis te bedragen (Werner en Spooner 1955). Deze bevinding werd voor deze regio bevestigd door Wils (1970). Bij 13 patiënten zonder schildklierziekte was na 7 dagen toediening van T_3 de 3-uurs ^{131}I -opneming in de schildklier lager dan 10% en na 24 uur lager dan 20%. Bij patiënten met hyperthyreoïdie wordt de opneming van een speurdosis ^{131}I door de schildklier onder invloed van toediening van exogeen schildklierhormoon niet geremd. Wils (1970) vergeleek bij 18 patiënten met een onbehandelde ziekte van Graves de resultaten van het ^{131}I -opneming onderzoek voor en na behandeling met T_3 gedurende 8 dagen. Na toediening van T_3 bleek de 3-uurs opneming van ^{131}I in de schildklier niet lager dan voor toediening van T_3 (vóór T_3 gemiddeld $54 \pm 16\%$, na T_3 gemiddeld $58 \pm 17\%$). Op grond van deze bevinding werd bij patiënten met onbehandelde hyperthyreoïdie bij wie een verhoogde (groter dan 30%) ^{131}I -opneming in de schildklier was vastgesteld, een T_3 -suppressieproef, in de latere jaren van het onderzoek, nogal eens achterwege gelaten. Bijna alle patiënten met hyperthyreoïdie worden in deze kliniek behandeld met een combinatie van een thyreostaticum (methimazol tot 40 mg daags) en een thyreomimeticum (in het algemeen T_3 in een dosering tot 75 μg daags). Voor het verrichten van een T_3 suppressieproef tijdens de behandeling behoeft derhalve

slechts de methimazol-medicatie gestopt te worden. Silver (1962), Studer e.a. (1964) en Wils (1970) toonden aan dat methimazol, 48 uur na het staken van de medicatie, geen remmend effect meer heeft op de opneming van ^{131}I in de schildklier. Daarom wordt in deze kliniek ter beoordeling van de suppressibiliteit van de schildklierfunctie het gebruik van het thyreostaticum tenminste 48 uur tevoren gestaakt, terwijl de medicatie met T_3 wordt gecontinueerd.

Samenvattend werd een 3-uurs ^{131}I -opneming in de schildklier groter dan 30% al dan niet gemeten tijdens toediening van T_3 en gemeten tenminste 48 uur na het staken van de methimazol-medicatie, om praktische redenen, en wellicht wat arbitrair, beschouwd als norm voor het nog bestaan van hyperfunctie van de schildklier bij patiënten met hyperthyreoidie door de ziekte van Graves of een multinodulair struma.

2.1.2. De 3-uurs ^{131}I -opneming in de schildklier tijdens T_3 als criterium voor het effect van behandeling met therapeutische doses ^{131}I

Alexander e.a. (1967) beoordeelden de schildklierfunctie tijdens behandeling met methimazol en T_3 door meting van de ^{132}I -opneming in de schildklier 20 minuten na intraveneuze toediening van een speurdosis. De medicatie met methimazol werd bij het onderzoek niet gestaakt, omdat deze vroege opneming niet wordt geblokkeerd door thyreostatica (Thomas e.a. 1960). Deze auteurs meenden dat wanneer de opneming van ^{132}I na 20 minuten in de 'normal range' lag, dat wil zeggen uitkomsten opleverde als bij normalen zonder T_3 , de behandeling als voldoende kon worden beschouwd. Zij staakten dus de behandeling op een moment waarop de normale suppressibiliteit niet was teruggekeerd. Vander Laan stelde reeds in 1957 vast dat suppressibiliteit van de schildklier na succesvolle behandeling met thyreostatica niet altijd volledig hoeft terug te keren. Twee van zijn patiënten bij wie de schildklierfunctie bij het staken van de behandeling met thyreostatica niet normaal suppressibel was (24-uurs ^{131}I -opneming respectievelijk 41 en 46%) waren 6 en 12 jaar later klinisch nog in remissie.

Naar analogie hiervan stelde Wils (1970), arbitrair, dat wanneer bij patiënten tijdens behandeling met T_3 waarden van ^{131}I -opneming gevonden werden als bij normalen zonder T_3 (3-uurs ^{131}I -opneming kleiner dan 30%) er, hoewel geen normale, toch zoveel suppressibiliteit was verkregen dat de kans op een blijvende remissie groot genoeg was. Derhalve werd bij een 3-uurs ^{131}I -opneming gemeten tijdens T_3 kleiner dan 30% van de toegediende dosis de behandeling als voltooid be-

schouwd en gestaakt. In de daarop volgende jaren werd nagegaan of euthyreoidie gehandhaafd bleef. Bij een 3-uurs ^{131}I -opneming groter dan 30% werd de behandeling gecontinueerd.

2.2. SCINTIGRAFISCH ONDERZOEK VAN DE SCHILDKLIER¹

Voor het verrichten van scintigrafisch onderzoek van de schildklier werd bij bijna alle patiënten als radionuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium gebruikt. De chemische vorm van het radiofarmacon was pertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). Een uur na intraveneuze toediening van 1.5 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetaat werd een scan gemaakt. Het detectorsysteem bestond uit een lineaire scanner met een 5 x 5 inch door thallium geactiveerd natriumjodidekristal met collimator. De meetresultaten werden op ware grootte weergegeven op röntgenfilm. In verband met verdere analyse werd het oppervlak van de schildklierfiguur op de röntgenplaat via planimetrie bepaald.

Bij de beoordeling van de scan werd gelet op vorm en grootte van de schildklier en verdeling van de activiteit over de schildklier.

2.3. GEGEVENS VAN KLINISCH CHEMISCH ONDERZOEK²

PBI-waarde. Het PBI werd bepaald volgens de methode van Barker e.a. (1951). Tot 1973 werd vooral de PBI-waarde gehanteerd, later de thyroxine-spiegel. De waarden bij normalen variëren van 0.25 tot 0.60 $\mu\text{mol/l}$ plasma of serum.

Thyroxine-spiegel. De meting van totaal thyroxine in serum geschiedde tot 13.5.77 met behulp van een competitieve eiwitbindingsmethode volgens een variant op de methode zoals beschreven werd door Murphey en Jachan (1965). De bepaling werd verricht in 0.5 ml serum na extractie met tetrahydrofuraan. Als bron voor specifiek bindend eiwit werd 50 x

¹ Dit onderzoek werd verricht op de afdeling radiotherapie (hoofd: Prof. Dr. I. Kazem).

² De bepalingen van de PBI-waarde, het cholesterolgehalte en de alkalische fosfatase activiteit werden verricht op het klinisch chemisch laboratorium (hoofd: Prof. Dr. A.P. Jansen) van de Kliniek voor Inwendige Ziekten, Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen. De bepaling van de thyroxine-spiegel werd verricht onder leiding van Dr. A. Ross op het laboratorium voor Endocrinologie van de hierboven genoemde kliniek.

verdund 'pool serum' gebruikt waaraan toegevoegd ^{125}I -thyroxine. Vrije en gebonden radioactiviteit werden gescheiden met anionenwisselaarhars. Na 13.5.77 werd een radioimmunologische methode gebruikt. De bepaling werd verricht in 5 μl serum. Het antiserum (Henning, Berlijn) werd gebruikt in een eindverdunding van 1:7500. De buffer bevatte 8-anilino-1-naphtaleensulfonzuur voor het blokkeren van thyroxinebinding aan thyroxine bindend globuline. Vrij en gebonden thyroxine werden gescheiden door toevoeging van gammaglobuline gevolgd door toevoeging van een oplossing van 30% polyethyleenglycol. De waarden bij normalen variëren van 5.0 tot 11.5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Cholesterolgehalte. Het cholesterolgehalte in serum of plasma werd tot 1.7.78 bepaald met een geautomatiseerde chemische methode, zoals beschreven door Huang e.a. (1965). Na genoemde datum werd de bepaling uitgevoerd via een enzymatische methode gebruik makend van een standaard reagens (Boehringer, Mannheim). De methode werd beschreven door Röschlau e.a. (1975). De waarden bij normalen variëren van 4.7 tot 7.3 mmol/l.

Alkalische fosfatase activiteit. De alkalische fosfatase activiteit van serum werd bepaald met paranitrofenylfosfaat als substraat volgens de methode beschreven door Bessy e.a. (1946). Tot 1.4.70 werd glycine als buffer gebruikt, later 2-amino-2methylpropanol. De waarden bij normalen zijn lager dan 120 U/l. De waarden vóór 1.4.70 werden later omgerekend, gebruik makend van een omrekeningsfactor verkregen door vergelijking van de resultaten van de twee methoden.

§ 3. Selectie van patiënten

Patiënten die vroeger wegens hyperthyreoïdie behandeld waren met radioactief jodium werden niet in de serie opgenomen. Indien bij scintigrafisch onderzoek bleek dat de activiteit van het toegediende isotoop vrijwel uitsluitend gestapeld werd in één nodus, terwijl de rest van het schildklierweefsel nauwelijks activiteit toonde werd aangenomen dat de hyperthyreoïdie het gevolg was van hyperfunctie van een autonome nodus (toxisch adenoom). Deze patiënten werden op andere wijze behandeld en dus niet in de serie opgenomen.

§ 4. Schema van behandeling

4.1. PROTOCOL TOT AAN DE EERSTE THERAPEUTISCHE DOSIS ¹³¹I BIJ TEVOREN NIET BEHANDELDE PATIENTEN

Patiënten met hyperthyreoïdie die tevoren niet behandeld waren, werden gedurende tenminste een half jaar behandeld met thyreostatica, vrijwel steeds een combinatie van methimazol (Strumazol^R tot 4 x daags 10 mg) en trijodothyronine (Cytomel^R tot 3 x daags 25 µg). Door deze wijze van behandelen was de schildklierfunctie nagenoeg volledig geblokkeerd terwijl een fysiologische hoeveelheid schildklierhormoon exogeen werd toegediend. Daardoor werd, anders dan bij behandeling met thyreostatica alleen, het optreden van hypothyreoïdie vermeden. Na een half jaar behandeling met thyreostatica werd, nadat 2 dagen tevoren de methimazol-medicatie was gestaakt, een ¹³¹I-opneming onderzoek tijdens medicatie met T₃ verricht. Indien de 3-uurs ¹³¹I-opneming groter was dan 30% werd de 1e therapeutische dosis ¹³¹I gegeven.

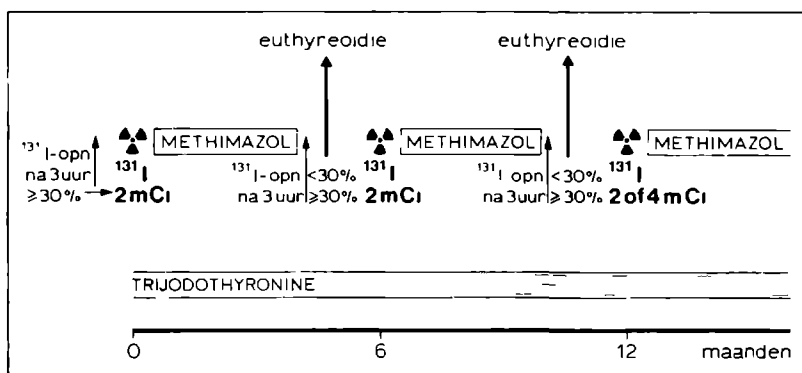
4.2. PROTOCOL TOT AAN DE EERSTE THERAPEUTISCHE DOSIS ¹³¹I BIJ PATIENTEN, DIE IN HET VERLEDEN BEHANDELDE WAREN MET THYREOSTATICA EN/OF OPERATIE

Ervaringen in deze kliniek (Wils en Kloppenborg 1969) en gegevens uit de literatuur (McLarty e.a. 1969a) duiden er op dat behandeling van een recidief van hyperthyreoïdie met thyreostatica slechts zelden tot een blijvende remissie leidt. Daarom werd bij patiënten die zich presenteren met een recidief van hyperthyreoïdie na behandeling met thyreostatica en/of operatie in het verleden de periode van toediening van thyreostatica direct voorafgaande aan de 1e dosis vaak bekort of in het geheel weggelaten. Bij deze patiënten werd het ¹³¹I-opneming onderzoek meestal verricht zonder toediening van T₃. Indien de 3-uurs ¹³¹I-opneming groter was dan 30% werd de 1e therapeutische dosis ¹³¹I gegeven.

4.3. PROTOCOL VANAF DE 1e THERAPEUTISCHE DOSIS

Het behandelingsschema vanaf het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ¹³¹I is in figuur II-1 schematisch weergegeven.

Indien bij het ^{131}I -opneming onderzoek, al dan niet tijdens T_3 en tenminste 48 uur na het staken van de methimazol-medicatie, 3 uur na toediening van de speurdosis, waarden boven 30% verkregen werden dan werd een eerste therapeutische dosis van 2 mCi ^{131}I toegediend. Twee dagen na toediening van deze dosis werd de medicatie met methimazol hervat en gedurende een half jaar voortgezet, waarna opnieuw een 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek tijdens medicatie met T_3 werd verricht. Indien de waarde, die bij dit onderzoek werd verkregen lager dan 30% was, dan werd de patiënt als euthyreoot beschouwd en werd de medicatie met thyreostatica gestaakt. Bij een waarde hoger dan 30% werd opnieuw een therapeutische dosis van 2 mCi ^{131}I toegediend. Na voortzetting van de medicatie met thyreostatica gedurende opnieuw een half jaar werd op basis van de uitslag van een dan verricht ^{131}I -opneming onderzoek besloten al dan niet een volgende therapeutische dosis ^{131}I te geven. Tot begin 1972 werd als derde therapeutische dosis 2 mCi gegeven, later werd 4 mCi toegediend. Afhankelijk van het resultaat van een ^{131}I -opneming onderzoek dat steeds met een interval van een half jaar werd verricht, werd een 4e en eventueel volgende therapeutische dosis ^{131}I gegeven. De toegediende dosis varieerde daarbij van 2-16 mCi (zie paragraaf 5 van het zesde hoofdstuk).



Figuur II-1 – Het protocol vanaf het moment van toediening van de eerste therapeutische dosis ^{131}I

§ 5. Uitvoering van het protocol

In paragraaf 4 van dit hoofdstuk werd het schema van behandeling grofweg besproken. De essentie van het protocol was behandeling van

patiënten met hyperthyreoïdie door de ziekte van Graves of een multinodulair struma met een combinatie van thyreostatica en gefractioneerde lage therapeutische dosis ^{131}I . Het effect van de behandeling werd onder andere beoordeeld aan de hand van de jodide-opneming in de schildklier gemeten 3 uur na toediening van een speurdosis ^{131}I . De start van het schema van behandeling werd gedefinieerd als het moment, waarop thyreostatica werden gegeven en waarna uitsluitend, dat wil zeggen zonder onderbreking van de behandeling met thyreostatica anders dan voor het verrichten van een ^{131}I -opneming onderzoek, de eerste therapeutische dosis van 2 mCi ^{131}I werd toegediend. Bij patiënten die direct voorafgaande aan de eerste therapeutische dosis niet behandeld werden met thyreostatica, werd de start van het protocol gedefinieerd als het moment van toediening van de eerste therapeutische dosis ^{131}I .

Bij de behandeling van patiënten met hyperthyreoïdie waren tussen 1968 en 1979 tenminste 50 artsen van de Kliniek voor Inwendige Ziekten betrokken. Het behoeft dan ook geen betoog dat aan het hierboven beschreven behandelingschema niet bij alle patiënten strikt de hand werd gehouden. Er verliep nogal eens een te lange periode tussen meting van de ^{131}I -opneming en toediening van een therapeutische dosis ^{131}I . Er waren patiënten, maar ook artsen, die bijvoorbeeld na toediening van 2 maal een therapeutische dosis ongedurig werden en aandrongen op toediening van een grote therapeutische dosis ineens, of op operatie. Na 1973 werd het toezicht op naleving van het protocol verscherpt. Toch was het vaak niet mogelijk om aan de, ook ons inziens vaak gerechtvaardigde wensen van patiënt en/of behandelende arts, voorbij te gaan. Teneinde desondanks een zinvolle evaluatie toch mogelijk te maken werden retrospectief een aantal criteria voor opneming in het studiemateriaal geformuleerd.

5.1. CRITERIA VOOR OPNEMING IN HET STUDIEMATERIAAL

- a. De 3-uurs ^{131}I -opneming moet gemeten zijn binnen 4 maanden voorafgaande aan de eerste therapeutische dosis ^{131}I . Indien meer dan één ^{131}I -opneming onderzoek in die periode werd verricht, werd het resultaat van het meest recente onderzoek gehanteerd.
- b. De 3-uurs ^{131}I -opneming in de schildklier moet 30% of groter zijn.
- c. De eerste therapeutische dosis ^{131}I moet 2 mCi zijn.
- d. Een volgende therapeutische dosis ^{131}I mag niet gegeven zijn binnen 4 maanden na de vorige.

- e. De totale behandeling moet vóór 1 maart 1979 geleid hebben tot euthyreoidie.

Het spreekt vanzelf, dat er zich ook na toediening van de eerste therapeutische dosis ^{131}I nog omstandigheden konden voordoen, die reden waren om van het schema van behandeling af te wijken. Daarom werden een aantal aanvullende criteria geformuleerd. Voldeed de behandeling van de patiënt op enig moment niet aan één van deze criteria, dan werd die patiënt op dat moment als uitvaller geclassificeerd.

5.2. CRITERIA VOOR UITVAL UIT HET STUDIEMATERIAAL

Patiënten werden als uitvaller beschouwd op het moment waarop:

- Geen 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek ter beoordeling van het effect van de behandeling van de voorafgaande therapeutische dosis ^{131}I was verricht binnen een termijn van 4-12 maanden na de voorafgaande dosis ^{131}I , tenzij op grond van ander laboratorium-onderzoek, verricht na 1 maand staken van de thyreostatische behandeling, tot euthyreoidie was geconcludeerd.
- Het interval tussen opeenvolgende doses groter was dan 15 maanden
- Een tweede therapeutische dosis ^{131}I werd gegeven groter of kleiner dan 2 mCi.
- Een derde therapeutische dosis ^{131}I werd gegeven met andere hoeveelheden dan 2 of 4 mCi.

5.3. SELECTIE VAN WAARNEMINGEN VAN KLINISCH EN LABORATORIUM-ONDERZOEK

Bij alle patiënten die in de studie werden opgenomen werd voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I de opneming van ^{131}I door de schildklier, 3 uur na toediening van een speurdosis, bepaald. Bij een kleine minderheid van de patiënten kon na meting van de 3-uurs ^{131}I -opneming het onderzoek niet voltooid worden. Indien de waarden van het ^{131}I -opneming onderzoek gemeten 24 uur na toediening van de speurdosis gebruikt werden voor de berekening van gemiddelden voor groepen, werden deze kleine verschillen in aantallen waarnemingen niet telkens vermeld, omdat het aantal ontbrekende waarnemingen kleiner dan 10% was. In het achtste en in het negende hoofdstuk worden met behulp van waarnemingen van de 24 uren ^{131}I -opneming dosisberekeningen uitgevoerd. In die hoofdstukken worden de aantallen patiënten

bij wie deze berekeningen konden worden uitgevoerd steeds vermeld. Wat betreft de waarden van ^{131}I -activiteit in het plasma, verkregen bij het bovenbedoelde ^{131}I -opneming onderzoek, wordt er hier op gewezen dat zij bij minder dan 20% van de patiënten niet konden worden verzameld. Met de waarden van ^{131}I -activiteit in het plasma werden slechts gemiddelden voor groepen bepaald. Omdat het aantal ontbrekende waarnemingen niet significant verschilde tussen de groepen die werden onderzocht leek het overbodig steeds de aantallen waarnemingen te specificeren.

Uit paragraaf 5. sub 1. en 2. blijkt dat er een tijdslimiet is gesteld aan het maximaal toelaatbare interval tussen het ^{131}I -opneming onderzoek en de therapeutische doses. Teneinde groepen patiënten onderling te kunnen vergelijken wat betreft de mate van hyperthyreoidie bij de start van het behandelprogramma werd bij het verzamelen van gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek eveneens een tijdslimiet gesteld. Alléén waarnemingen die waren verricht vóór de start van het protocol en nadat eventuele voorafgaande medicatie die de schildklierfunctie beïnvloedt, zoals methimazol, al dan niet in combinatie met trijodothyronine, tenminste 1 maand was gestaakt werden in de studie opgenomen. Bovendien mocht het interval tussen de datum van de klinische of biochemische waarnemingen en de start van het protocol ten hoogste 30 dagen bedragen. Bij meer dan één waarneming in genoemde periode werd die waarneming gecodeerd die ten opzichte van de start van het protocol de meest recente was. Wat betreft klinische waarnemingen gold nog de restrictie dat medicamenten die de beoordeling van de mate van hyperthyreoidie zouden kunnen beïnvloeden, zoals blokkeerders van β -receptoren van het sympatische zenuwstelsel, digitalispreparaten en antihypertensiva, tenminste gedurende 1 maand gestaakt moesten zijn. Indien dit niet gebeurde of niet mogelijk was, werden waarnemingen waarvan het resultaat door genoemde medicatie beïnvloed zou kunnen zijn, niet in de studie opgenomen. Ditzelfde gold voor de resultaten van biochemische bepalingen die beïnvloed zouden kunnen zijn door het gebruik van medicamenten, zoals de thyroxinespiegel tijdens medicatie met blokkeerders van de β -receptoren van het sympatische zenuwstelsel en bijvoorbeeld de serumcholesterolwaarden tijdens het gebruik van clofibrat. Bepalingen verricht op laboratoria elders werden niet verwerkt.

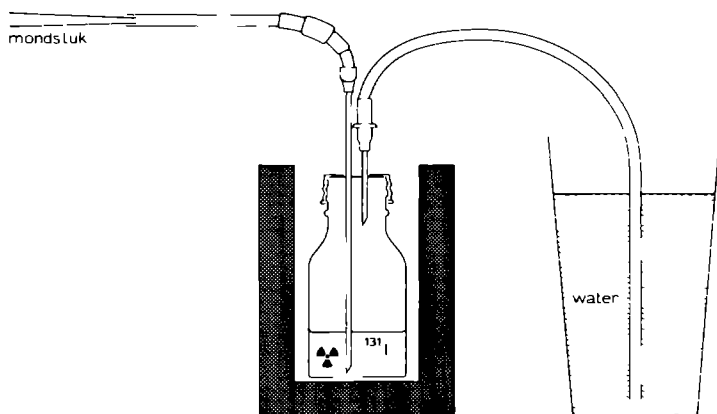
Zowel de tijdslimiet als de andere hierboven genoemde beperkingen leidden er toe dat bij een groot aantal patiënten nogal wat waarnemingen ontbreken. Wat betreft het scintigrafische onderzoek kan vermeld worden dat dit onderzoek bij het merendeel van de patiënten 1 maal

werd verricht, bijna steeds vóór toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I . De resultaten van dit onderzoek werden dan ook in de studie betrokken.

§ 6. Wijze van toediening van therapeutische doses ^{131}I

Bij toediening van een therapeutische dosis ^{131}I werd gebruik gemaakt van een gesloten systeem. De toe te dienen activiteit bevond zich in een glazen ampul met rubberen dop. De ampul was afgeschermd met een loden container. Kort voor toediening werd de ampul via de rubberen dop aangeprikt met een lange naald waaraan een zuigslangetje met mondstuk was bevestigd. Ter ontluchting werd een 2e naald aangebracht. Via deze naald werd de ampul gespoeld. De ^{131}I -activiteit werd via de zuigslang door de patient opgezogen en doorgeslikt. Daarna werd de ampul enige malen nagespoeld door de patient te laten zuigen, terwijl het slangetje verbonden met de ontluichtingsnaald onder het vloeistof-niveau in een bekertje met water werd gehouden (zie figuur II-2).

Na toediening werden zowel de ampul, als het toedieningssysteem gemeten op ^{131}I -activiteit. Hierbij bleek, dat steeds minder dan $2\text{ }\mu\text{Ci}$, dus minder dan 1 pro mille van de toe te dienen dosis ^{131}I in de ampul en in het toedieningssysteem achterbleef.



Figuur II-2 – Schematische voorstelling van de wijze van toediening van een therapeutische dosis ^{131}I

§ 7. Statistische methoden

De te bewerken gegevens werden vanuit de patiëntenstatus overgebracht op ponskaarten en ingelezen in het geheugen van de I.B.M. 370/158 computer van het Universitaire Rekencentrum. Bij de verwerking van de gegevens werd gebruik gemaakt van een standaard computerprogramma (SPSS, Statistical Package for the Social Sciences).

Tenzij anders vermeld werd gebruik gemaakt van de volgende statistische methoden:

- a. In de tabellen werden gemiddelden opgegeven ± 1 maal de standaarddeviatie. Bij tijdsintervallen werden de mediane duur en de spreiding van minimale tot maximale duur opgegeven. De medianen werden via interpolatie berekend, zodat er sprake is van 'gewogen' mediane waarden.
- b. Omdat niet steeds mocht worden aangenomen dat de steekproef afkomstig was van een normale verdeling werden bij het berekenen van verschillen tussen gemiddelden en mediane waarden uitsluitend verdelingsvrije toetsen toegepast. Daarbij werd steeds de kans op tweezijdige overschrijding getoetst. Als de tweezijdige overschrijdingskans gelijk aan of kleiner was dan 5 procent werd reeds van een 'significant verschil' gesproken ($p \leq 0.05$). Daarnaast werden in de tekst en de tabellen nog overschrijdingskansen gelijk aan of kleiner dan 2 procent ($p \leq 0.02$), gelijk aan of kleiner dan 1 procent ($p \leq 0.01$) en gelijk aan of kleiner dan 0.1 procent ($p \leq 0.001$) vermeld. Verschillen tussen 2 reeksen waarnemingen werden getoetst met de niet-parametrische Mann-Whitney U-test voor 2 steekproeven (Siegel, 1956).

Voor toetsen van verschillen tussen gepaarde waarnemingen werd de symmetrietoets van Wilcoxon gebruikt (Siegel, 1956).

Bij het berekenen van de correlatie tussen 2 reeksen waarnemingen werd de methode volgens Spearman toegepast (Siegel, 1956).

De toets van Fisher (methode der 2×2 tabel) werd gebruikt om te onderzoeken of twee aselechte steekproeven uit dezelfde verdeling afkomstig zouden zijn. Hierbij werd meestal de normale benadering toegepast omdat het aantal waarnemingen per veld voldoende groot was (De Jonge, 1963).

DE SAMENSTELLING VAN DE GROEP PATIENTEN EN DE GEGEVENS DIE VERKREGEN WERDEN VOOR DE START VAN HET BEHANDELSHEMA VAN ALLE PATIENTEN DIE IN DE STUDIE WERDEN OPGENOMEN

In dit hoofdstuk worden gegevens besproken die betrekking hebben op alle patiënten (n=186) die in de studie werden opgenomen. Allereerst wordt de samenstelling van de groep patiënten besproken. Daarna volgt een beschrijving van klinische waarnemingen en gegevens van laboratoriumonderzoeken die voor de start van het protocol werden verricht.

§ 1. Samenstelling van de groep patiënten

Bij toepassing van de in paragraaf 5 van het tweede hoofdstuk beschreven selectie-criteria voor opname in de studie bleek dat 231 patiënten die in de periode van 1 augustus 1968 tot 1 maart 1979 wegens hyperthyreoïdie ten gevolge van de ziekte van Graves of een multinodulair struma onder behandeling waren van de Kliniek voor Inwendige Ziekten van het Sint Radboudziekenhuis en behandeld waren met een combinatie van gefractioneerde lage doses ^{131}I en thyreostatica, daaraan voldeden. Op de peildatum 1 maart 1979 had deze behandeling bij 27 patiënten volgens het in het tweede hoofdstuk beschreven criterium (3-uurs ^{131}I -opname in de schildklier tijdens T_3 lager dan 30%) nog niet geleid tot euthyreoïdie. Tien patiënten waren nog hyperthyreoïet na 2 mCi, zeven na 4 mCi (2-2 mCi), drie na 8 mCi (2-2-4 mCi), drie na 12 mCi (2-2-4-4 mCi), drie na 20 mCi (2-2-4-4-8 mCi), en één patiënt was ondanks gefractioneerde toediening van in totaal 28 mCi (2-2-4-4-8-8 mCi) hyperthyreoïet gebleven.

Bij 18 patiënten was de periode tussen toediening van een 1e therapeutische dosis van 2 mCi ^{131}I en de peildatum 1 maart 1979 te kort om

het effect van de dosis te beoordelen. Dit betekent dat bij 231 minus 27 minus 18, dus bij 186 patiënten voldaan was aan de in het tweede hoofdstuk beschreven selectie-criteria voor opname in de studie. Gegevens van deze patiënten worden in het vervolg van dit hoofdstuk beschreven.

§ 2. Klinische gegevens van de in de studie opgenomen patiënten

Een aantal klinische gegevens van de 186 in de studie opgenomen patiënten zijn vermeld in tabel III-1.

Geslachtsverdeling. De geslachtsverdeling was 1:4.5. Dit komt overeen met gegevens daarover in de literatuur (Werner en Ingbar 1971).

Leeftijd. De in de tabel opgegeven gemiddelde leeftijden werden berekend uit de individuele leeftijden ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I . De gemiddelde leeftijd in de groep mannelijke patiënten verschilde niet significant van die in de groep vrouwelijke patiënten. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie werd gesteld en het moment van toediening van de 1e dosis ^{131}I varieerde van 1 maand tot 26 jaar (mediaan 16 maanden). De leeftijd op het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I varieerde van 16 tot 80 jaar. Bij de beslissing om al dan niet een therapeutische dosis toe te dienen werd geen strikte leeftijdsgrens gehanteerd. Aan vrouwen in de generatieve leeftijd werd tot het bereiken van euthyreoïdie een oraal anticonceptivum voorgeschreven of waren andere maatregelen geadviseerd om de kans op conceptie zoveel mogelijk te verkleinen. Aan patiënten die nog reproductie ambieerden werden in principe geen therapeutische doses ^{131}I toegediend.

Bij dergelijke patiënten werd gekozen voor andere wijzen van behandeling, meestal operatie, zeker wanneer langdurige behandeling met thyreostatica niet tot een blijvende remissie had geleid. Het aantal jonge patiënten was dan ook klein. Dertien procent ($n=25$) van de patiënten was jonger dan 30 jaar, 6 procent ($n=10$) was jonger dan 25 jaar. Bij 2 van deze patiënten was er sprake van een zeer ernstige exophthalmos. Eén patiënt had een recidief van hyperthyreoïdie na operatie en 1 patiënt leed aan debilitas mentis bij het syndroom van Down. Bij 6 van deze 10 relatief jonge patiënten had langdurige behandeling met thyreostatica niet tot een blijvende remissie geleid. Zij werden behandeld met radio-actief jodium, omdat zij blijvende medicamenteuze behandeling afwezen en daarnaast, vaak om cosmetische redenen, chirurgische behandeling vreesden. Met elk van deze patiënten waren de bezwaren tegen gebruik

Tabel III-1 – Klinische gegevens van alle patiënten die in de studie werden opgenomen

geslacht	n=186	34/152
m/v		
leeftijd**	♂ n=34	48.7 ± 12.4
jaar	♀ n=152	48.2 ± 15.1
lengte	♂ n=30*	1.74 ± 0.08
m	♀ n=143*	1.61 ± 0.06
gewicht	♂ n=22*	67.1 ± 11.8
kg	♀ n=107*	58.1 ± 9.2
Quetelet-index	♂ n=20*	220 ± 32
kg x 10/m ²	♀ n=107*	224 ± 24
polsfrequentie	n=94*	106 ± 19
slagen/min.		
polsdruk	n=89*	85 ± 22
mm Hg		

* Zie voor selectie van gegevens het tweede hoofdstuk, paragraaf 5.3.

** Ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis radioactief jodium

van radioactief jodium op jonge leeftijd uitvoerig besproken.

Lichaamsgewicht en lichaamslengte. Quetelet-index. Het lichaamsgewicht van de mannelijke patiënten was gemiddeld 67.1 kg en varieerde van 49.8 tot 92.5 kg. Bij de vrouwelijke patiënten was het lichaamsgewicht gemiddeld 58.1 kg en varieerde van 35.3 tot 80.0 kg. Volgens verwachting was de groep mannen significant zwaarder ($p < 0.001$) en langer ($p < 0.001$) dan de groep vrouwelijke patiënten.

Als maat voor onder- of overgewicht werd gekozen voor de Quetelet-index (Khosla en Lowe 1968). De Quetelet-index is het getal dat verkregen wordt door het gewicht in kilogrammen te vermenigvuldigen met 10 en dit produkt te delen door het kwadraat van de lengte in meters. Een 'normale' man zou bij een lengte en een leeftijd gelijk aan de gemiddelde lengte en leeftijd van de mannen in de patiëntenserie (1.735 m; 48.7

jaar) een gewicht hebben van 77.3 kg (Geigy-tabellen 1968) en derhalve een Quetelet-index van 257. Van de mannen in de serie had 85% een Quetelet-index lager dan 257, 65% lager dan 231 (257 minus 10%) en 45% lager dan 206 (257 minus 20%). De gemiddelde lengte van de vrouwen in de patiëntenserie was 1.614 m. De gemiddelde leeftijd was 48.2 jaar. Het bij deze lengte en leeftijd opgegeven 'normale' gewicht voor vrouwen zou 64.3 kg bedragen. De hieruit berekende Quetelet-index is 247. Van de vrouwen in de serie had 77% een Quetelet-index lager dan 247. Bij 52% was de Quetelet-index lager dan 222 (247 minus 10%) en bij 22% lager dan 198 (247 minus 20%). Er was geen significant verschil wat betreft deze maat van onder- of overgewicht tussen de groep mannelijke en de groep vrouwelijke patiënten.

Polsfrequentie. De polsfrequentie werd niet in het onderzoek betrokken indien medicamenten die de polsfrequentie beïnvloeden, zoals digitalis en β -blokkers, gebruikt werden. De polsfrequentie varieerde van 70 tot 148 slagen per minuut. Bij 63% van de patiënten was de polsfrequentie gelijk aan of hoger dan 100 slagen per minuut. Dertig procent van de patiënten had een polsfrequentie gelijk aan of hoger dan 120 slagen per minuut. Eenentwintig procent van de patiënten vertoonde irregulariteit van de pols. Bij 1 patiënt werden enkele extrasystolen (≤ 3 extra slagen per minuut) gevoeld, drie patiënten hadden multiële extrasystolen. Twintig patiënten hadden boezemfibrilleren. De gemiddelde leeftijd van de patiënten met een reguliere pols was 46.5 ± 14.4 jaar, die van de patiënten met boezemfibrilleren 60.1 ± 12.5 jaar. Dit verschil was significant ($p < 0.001$).

Polsdruk. De polsdruk varieerde van 30 tot 170 mm Hg. Bij 92% van de patiënten was de polsdruk gelijk aan of groter dan 60 mm Hg. Bij 65% van de patiënten was de polsdruk groter dan of gelijk aan 80 mm Hg.

Palpatie van de schildklier. Bij de palpatie van de schildklier werd gelet op de symmetrie van de schildklierkwabben, de consistentie van de klier, de grootte en het voorkomen van vaatgeruisen. Uit de beschrijving van de bevindingen bij palpatie (die, teleurstellend vaak, onvoldoende was) kon bij 51 van 100 patiënten (51%) worden geconcludeerd dat er sprake was van ongelijke grootte van de schildklierkwabben. Bij 68 van 102 patiënten (67%) werden geen nodi gevoeld. Bij 18 patiënten (18%) werd één nodus gevoeld, bij 2 patiënten (2%) 2 nodi en bij 13 patiënten (13%) werden multiële nodi gevoeld. De grootte van de schildklier werd geschat op basis van palpatie en inspectie volgens de indeling van Hales e.a. (1962). In deze klassificatie betekent:

Graad 0: de schildklier is niet palpabel. Indien alleen de isthmus te voelen is volgt toch indeling in deze groep.

Graad I: de schildklier is wel palpabel maar bij normale houding van het hoofd niet zichtbaar.

Graag II: de schildklier is bij normale houding van het hoofd zichtbaar, maar er is geen sprake van een groot struma.

Graad III: groot struma, echter zonder duidelijke tekenen van vernauwing van de trachea.

Bij 129 patiënten kon op basis van de notities in de patiëntenstatus de grootte van de schildklier op bovenstaande wijze in graden worden ingedeeld. Bij 6 patiënten (5%) was de schildklier niet palpabel (graad 0). Bij 29 patiënten (22%) was de schildklier wel palpabel maar niet zichtbaar bij normale stand van het hoofd (graad I). Bij 94 patiënten was de schildklier zichtbaar bij normale stand van het hoofd (graad II of III). Negenenzeventig patiënten hadden een matig vergrote schildklier (61%). Vijftien patiënten hadden een groot struma (12%).

Oogverschijnselen. Bij het coderen van oogverschijnselen werd gelet op klachten van branderig gevoel en tranenvloed. Verder werd gelet op chemosis en 'glans'ogen. Bij een aantal patiënten stond genoteerd, dat de mate van proptosis gemeten volgens symptoom van Von Graefe positief dan wel negatief was. Verder werd gelet op klachten en verschijnselen, die het gevolg waren van afwijkingen aan de oogspieren, zoals dubbelbeelden en oogspierparesen. Bij 80 van de patiënten was er, blijkens de gegevens genoteerd in de status, duidelijk sprake van oogverschijnselen, passend bij de ziekte van Graves in die zin, dat bij die patiënten Hertelwaarden gelijk of groter dan 20 mm waren gemeten of uit een duidelijke beschrijving bleek dat er sprake was van evidente exophthalmos.

§ 3. Gegevens van laboratorium-onderzoek

3.1. OPNEMING VAN EEN SPEURDOSIS ^{131}I IN DE SCHILDKLIER

In paragraaf 2 van het tweede hoofdstuk is beschreven dat een verhoogde ^{131}I -opneming in de schildklier 3 uur na toediening van de speurdosis, gehanteerd werd als criterium voor het al dan niet toedienen van een therapeutische dosis ^{131}I . Zoals eerder vermeld werd de ^{131}I -opneming als verhoogd beschouwd indien 3 uur na toediening meer dan 30% van de speurdosis in de schildklier was opgenomen. Het ^{131}I -opneming onderzoek dat verricht werd kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I zal in het vervolg worden aangeduid als 'criterium ^{131}I -opneming onderzoek'.

Tabel III-2 – Gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij alle patiënten

^{131}I -opneming in de schildklier		
	na 3 uur	52.9 ± 13.3
	n=186	
%		
	na 24 uur	65.1 ± 8.8
	n=176	
^{131}I -activiteit in het plasma		
	na 24 uur	0.59 ± 0.53
	n=159	
%/l		
	na 48 uur	0.89 ± 0.69
	n=151	

In tabel III-2 zijn de resultaten van de waarnemingen bij het criterium ^{131}I -opneming onderzoek van alle patiënten die in de studie werden opgenomen, bijeengezet. Bij een aantal patiënten kon na meting van de 3-uurs ^{131}I -opneming het onderzoek niet voltooid worden. Dit verklaart de verschillen in de aantallen waarnemingen in de tabel. Bij 57% van de patiënten was de waarde na 3 uur groter dan of gelijk aan 50%. De hoogste waarde was 86%. De stijging van de ^{131}I -opneming gemeten na 24 uur ten opzichte van de waarde na 3 uur was gemiddeld over alle waarnemingen $12.4 \pm 10.4\%$ van de toegediende dosis. Bij 84% van de patiënten was de opneming van ^{131}I in de schildklier na 24 hoger dan na 3 uur. Bij deze groep patiënten was de waarde na 3 uur gemiddeld $50.2 \pm 12.1\%$ en de waarde na 24 uur gemiddeld $65.5 \pm 8.8\%$. Bij 2% van de patiënten was de ^{131}I -opneming na 3 uur gelijk aan die na 24 uur. Bij 14% van de patiënten was de waarde gemeten na 24 uur lager dan die na 3 uur. Bij deze groep patiënten was de 3-uurs waarde gemiddeld $67.7 \pm 8.8\%$ en de waarde na 24 uur gemiddeld $62.0 \pm 8.5\%$. De totale ^{131}I -activiteit in het plasma was bij 97% van de patiënten in het plasmamonster afgenomen 48 uur na toediening van de speurdosis ^{131}I hoger dan in het plasmamonster afgenomen na 24 uur. Vrijwel alle patiënten hadden dus 'oplopende' plasmawaarden.

In deze studie werd het criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij 122

Tabel III-3 – Vergelijking van de gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij patiënten tijdens en zonder medicatie met T_3

		Criterium ^{131}I -opneming onderzoek	
		tijdens T_3 n=122	zonder T_3 n=64
^{131}I -opneming in de schildklier			
	na 3 uur	53.8 ± 13.4	51.3 ± 13.1
%			
	na 24 uur	65.7 ± 8.5	64.0 ± 9.4
^{131}I -activiteit in het plasma			
	na 24 uur	0.58 ± 0.55	0.60 ± 0.49
%/l			
	na 48 uur	0.89 ± 0.70	0.90 ± 0.67

patiënten verricht tijdens medicatie met T_3 en bij 64 patiënten zonder T_3 . De gegevens van de criterium ^{131}I -opneming onderzoeken van deze 2 groepen patiënten zijn samengevat in tabel III-3. De ^{131}I -opneming, 3 uur na toediening van de speurdosis was niet significant verschillend tussen beide groepen patiënten. Dit is van wezenlijk belang aangezien dit gegeven gehanteerd werd als criterium voor de belissing om al dan niet een therapeutische dosis ^{131}I toe te dienen. Hierbij wordt nog eens herhaald dat voor beide groepen patiënten gold dat de ^{131}I -opneming 3 uur na toediening van de speurdosis hoger was dan 30% van de toegediende dosis (zie boven en in het tweede hoofdstuk). Het ontbreken van een verschil in ^{131}I -opneming gemeten tijdens en zonder T_3 illustreert nogmaals de al eerder (zie het tweede hoofdstuk, paragraaf 1) vermelde afwezigheid van suppressibiliteit van jodide-opneming in de schildklier, ook bij de door ons bestudeerde patiënten met hyperthyreoïdie. De ^{131}I -opneming in de schildklier na 24 uur en de ^{131}I -activiteit in het plasma 24 en 48 uur na toediening van de speurdosis verschilden evenmin significant.

Vooruitlopend op de indeling van de patiënten naar oorzaak van hyperthyreoïdie, de ziekte van Graves of het toxische multinodulaire struma, wordt hier reeds vermeld dat ook voor elk van deze aandoeningen

Tabel III-4 – Vergelijking van gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij patienten met de ziekte van Graves verricht tijdens en zonder medicatie met T_3

		Criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij patienten met de ziekte van Graves	
		tijdens T_3 n=109	zonder T_3 n=53
^{131}I -opneming in de schildklier			
%	na 3 uur	54.3 \pm 13.5	52.0 \pm 13.6
	na 24 uur	65.8 \pm 8.6	64.3 \pm 10.0
^{131}I -activiteit in het plasma			
%/1	na 24 uur	0.60 \pm 0.55	0.63 \pm 0.50
	na 48 uur	0.91 \pm 0.69	0.94 \pm 0.67

Tabel III-5 – Vergelijking van gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij patienten met een multinodulair struma verricht tijdens en zonder medicatie met T_3

		Criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij patienten met een multinodulair struma	
		tijdens T_3 n=13	zonder T_3 n=11
^{131}I -opneming in de schildklier			
%	na 3 uur	49.8 \pm 12.2	48.3 \pm 10.2
	na 24 uur	65.0 \pm 8.0	62.6 \pm 6.5
^{131}I -activiteit in het plasma			
%/1	na 24 uur	0.44 \pm 0.48	0.45 \pm 0.44
	na 48 uur	0.77 \pm 0.80	0.71 \pm 0.66

afzonderlijk gold dat de gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek verricht tijdens medicatie met T_3 niet significant verschilden van de gegevens die bij dit onderzoek werden verkregen zonder medicatie met T_3 (zie de tabellen III-4 en -5).

Gezien het ontbreken van significante verschillen tussen waarnemingen van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek dat verricht was tijdens T_3 en de waarnemingen die gevonden waren zonder voorafgaande medicatie met T_3 , werd bij de verdere bewerking van de patiëntegegevens geen onderscheid meer gemaakt tussen onderzoeken die verricht waren tijdens en welke verricht waren zonder medicatie met T_3 .

3.2. SCINTIGRAFISCH ONDERZOEK VAN DE SCHILDKLIER

Bij het scintigrafische onderzoek van de schildklier werd gelet op de vorm van de schildklier, de verdeling van de radioactiviteit over het orgaan en de grootte van de schildklier. In de beoordeling van de vorm en de verdeling van de radioactiviteit werden 'scans' verricht na operatie niet betrokken. Bij 139 van de 169 tevoren niet aan de schildklier geopeerde patiënten werd een scintigrafisch onderzoek van de schildklier verricht. Bij 83 scans (60%) was er sprake van evidente symmetrie van de schildklierkwabben. Bij 1 patiënt had de afbeelding van de schildklier een hoefijzervorm. De radioactiviteit was homogeen over de schildklierfiguur verdeeld bij 103 patiënten (74%). Bij 27 patiënten (20%) was de radioactiviteit onregelmatig verdeeld over de gehele schildklier. Bij 6 patiënten (4%) had zich in 1 of 2 zônes van de schildklier meer radioactiviteit gestapeld dan in de omgeving. Bij deze patiënten werd echter niet het typische beeld van een warme nodus of dat van nodi met suppressie van het overige schildklierweefsel gezien. Op 3 scans (2%) werd het beeld van een solitaire koude nodus waargenomen. Palpatie van de schildklier gaf bij deze patiënten geen aanleiding tot exploratie langs chirurgische weg. Bij 17 patiënten (11%) duidde het scintigrafische beeld op retrosternale uitbreiding van het struma. Bij 7 patiënten (5%) werd een lokalisatie van jodide-concentrerend weefsel hoog in de hals vastgesteld, welke werd geduid als een lobus pyramidalis.

Bij het stellen van de diagnose ziekte van Graves respectievelijk multinodulair struma werd gelet op de aanwezigheid van oogverschijnselen passend bij de ziekte van Graves en de bevindingen bij palpatie van de schildklier. Daarnaast werd gelet op de verdeling van de radioactiviteit op de scan. Een homogene verdeling van de activiteit van het radionuclide pleitte voor de diagnose ziekte van Graves. Het beeld van een

diffuus onregelmatige verdeling van activiteit over een fors vergrote schildklier gaf steun aan de diagnose multinodulair struma.

Vooruitlopend op een meer gedetailleerde bespreking van de wijze waarop beide diagnosen werden gesteld (zie het vierde hoofdstuk) kan hier vermeld worden dat bij 162 patienten de diagnose ziekte van Graves en bij 24 patienten de diagnose toxisch multinodulair struma werd gesteld.

Als eenvoudige maat voor de grootte van de schildklier werd het oppervlak van de schildklierfiguur op de scan gehanteerd. De grootte van het oppervlak werd via planimetrie bepaald. Bij 6 patienten was bepaling van het oppervlak niet mogelijk omdat het onderzoek werd verricht met behulp van een gammacamera met beeldschermweergave. Bij dit type onderzoek werd de verkleiningsfactor van de afbeelding niet vastgelegd. De gemiddelde grootte van het schildklieroppervlak op de scan bedroeg 30.1 cm^2 met de uiterste waarden 9 en 85 cm^2 .

3.3. GEGEVENS VAN KLINISCH CHEMISCH ONDERZOEK

De resultaten van bepalingen van het PBI, de thyroxinespiegel, het cholesterolgehalte en de alkalische fosfatase activiteit in het serum zijn samengevat in tabel III-6.

PBI-waarde. De PBI-waarde was gelijk aan of hoger dan de bovengrens voor normalen ($0.60 \mu\text{mol/l}$) bij 89% van de patienten. Bij 29% van de patienten was de PBI-waarde gelijk aan of groter dan $1.0 \mu\text{mol/l}$.

Thyroxine-spiegel. De thyroxine-spiegel was bij 1 patient hoog-normaal: $11.3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (bovengrens voor normalen: $11.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). De overige patienten hadden waarden groter dan $13.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Bij 17 patienten werd als resultaat van de bepaling afgegeven: meer dan $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Cholesterolgehalte. Het cholesterolgehalte gemeten in plasma of serum was bij 68% van de patienten lager dan of gelijk aan de opgegeven ondergrens voor normalen (4.7 mmol/l). Bij 40% van de patienten was het cholesterolgehalte lager dan of gelijk aan 4.0 mmol/l . Er was geen patient met een waarde hoger dan de bovengrens voor normalen (7.3 mmol/l).

Alkalische fosfatase activiteit. De alkalische fosfatase activiteit in het serum was bij 41% van de patienten hoger dan of gelijk aan de bovengrens voor normalen (120 U/l).

Slechts 3% van de waarden was hoger dan 2 maal de bovengrens voor normalen.

Hematocriet. De hematocriet was gemiddeld $0.399 \pm 0.039 \text{ l/l}$ met als

Tabel III-6 – De PBI-waarde, de thyroxine-spiegel, het cholesterolgehalte en de alkalische fosfatase activiteit in het serum gemeten voor de start van het behandelingschema

PBI μmol/l	n=142	0.88 ± 0.26
thyroxine μg/100 ml	n=21 *	17.3 ± 2.9
cholesterol mmol/l	n=90	4.3 ± 0.9
alkalische fosfatase U/l	n=93	120 ± 57

* bij 17 andere patiënten werd als uitslag afgegeven: > 20 μg/100 ml.

laagste waarde 0.31 en als hoogste waarde 0.50. Vijfenveertig procent van alle waarden (n=74) was lager dan 0.40 l/l. In de groep mannelijke patiënten was de hematocriet gemiddeld 0.415 ± 0.042 l/l en in de groep vrouwelijke patiënten 0.396 ± 0.038 l/l. Dit verschil was niet significant. Ook was er geen significante correlatie tussen de leeftijd en de hematocriet. Binnen de groep mannelijke en binnen de groep vrouwelijke patiënten was er evenmin een significante correlatie tussen de PBI-waarde en de hematocriet. Zulks gold ook voor de totale groep patiënten die in dit onderzoek werden betrokken.

In tabel III-7 is samengevat bij welk percentage van de patiënten de hierboven genoemde gegevens, van klinisch en laboratorium-onderzoek een arbitrair gekozen waarde overschreden werd en hoe vaak laboratoriumwaarden afweken van de opgegeven boven- respectievelijk ondergrens voor normalen. In de rechter kolom is weergegeven in welk percentage van de patiënten waarden werden gevonden die hoger respectievelijk lager waren dan een meer extreem gekozen abnormale waarde. Zoals blijkt uit deze tabel hadden de patiënten ook duidelijke andere tekenen van hyperthyreoïdie. Bij een verhoogde ^{131}I -opneming na 3 uur werden bij nagenoeg alle patiënten een verhoogde PBI-waarde en thyroxine-spiegel gevonden. Ruim 2/3 van de patiënten had een verlaagd cholesterolgehalte. Bij 40 procent van de patiënten werd een verhoogde alkalische fosfatase activiteit in het serum waargenomen. Nog eens wordt opgemerkt dat de hematocriet bij 35% van de patiënten opvallend laag was (gelijk aan of kleiner dan 0.380 l/l). Er waren geen

*Tabel III-7 – Frequentie van (van normaal) afwijkende gegevens van klinisch en laboratoriumonderzoek verkregen kort voor de start van het behandelingschema**

Quetelet-index kg/m ²	≤ 225 56%	≤ 200 26%
polsfrequentie slagen/min	≥ 100 63%	≥ 120 30%
polsdruk mm Hg	≥ 60 92%	≥ 80 65%
grootte schildklier bij palpatie graad	≥ II 73%	III 12%
¹³¹ I-opneming in de schildklier na 3 uur %	≥ 30 100%	≥ 50 57%
PBI μmol/l	≥ 0.60 94%	≥ 1.00 29%
thyroxine μg/100 ml	≥ 11.5 98%	≥ 20.0 56%
cholesterol mmol/l	≤ 4.7 68%	≤ 4.0 40%
alkalische fosfatase	≥ 120 41%	≥ 240 3%

* voor de aantallen waarnemingen, zie de tabellen III-1, -2 en -6.

aanwijzingen dat de hematocriet lager was naarmate de hyperthyreoïdie ernstiger was.

Wellicht ten overvloede wordt opgemerkt dat de klinische en biochemische gegevens van patiënten met hyperthyreoïdie zoals die hierboven werden beschreven, niet representatief behoeven te zijn voor het ziektebeeld hyperthyreoïdie.

Immers door de keuze van behandeling bij de hier beschreven patiënten werd gelijktijdig een selectie toegepast onder andere voor wat betreft de leeftijd.

§ 4. Samenvatting

De patiënten die in de studie werden opgenomen hadden per definitie een 3-uurs ^{131}I -opneming in de schildklier van tenminste 30% van de toegediende speurdosis. In dit hoofdstuk werd aangetoond dat de gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek bij patiënten tijdens en zonder medicatie met T_3 niet significant van elkaar verschilden. Dit gold binnen de totale groep patiënten, maar ook binnen de groep patiënten met de ziekte van Graves en de groep patiënten met een multinodulair struma. In dit hoofdstuk bleek ook dat de bestudeerde en behandelde populatie patiënten niet alleen de bekende klinische tekenen van hyperthyreoidie toonde maar dat ook gegevens van relevante laboratoriumonderzoekingen (PBI-waarde, thyroxine-spiegel) de klinische diagnose vrijwel steeds bevestigden.

VERGELIJKING VAN DE GEGEVENS VERKREGEN VOOR DE START VAN HET BEHANDELSHEMA VAN DRIE GROEPEN PATIENTEN INGEDEELD NAAR DE AARD VAN DE BEHANDELING VOOR DE START VAN HET PROTOCOL

In dit hoofdstuk wordt allereerst de behandeling wegens hyperthyreoidie in het verleden besproken. Daarna volgt een bespreking van gegevens van klinisch en laboratoriumonderzoek die verkregen werden voor de start van het protocol bij drie groepen patienten ingedeeld naar de aard van de behandeling voor de start van het protocol.

§ 1. Behandeling in het verleden

Op grond van eventuele behandeling met thyreostatica en of operatie in het verleden konden de patienten worden ingedeeld in 2 groepen. Ten eerste 98 patienten die voor de start van het protocol niet behandeld waren en een tweede groep van 88 patienten die voor de start van het protocol behandeld waren met thyreostatica en of operatie. Van de tweede groep patienten werden 71 patienten uitsluitend met thyreostatica behandeld, 9 patienten werden geopereerd aan de schildklier en 8 patienten werden voor de start van het protocol zowel chirurgisch als medicamenteus behandeld. Negenenzeventig van de 186 patienten waren dus vóór de start van het behandel-schema behandeld met thyreostatica. De duur van de medicamenteuze behandeling in het verleden varieerde van 2 maanden tot 16 jaar (mediaan 18 maanden), gespreid over 1 tot 9 (mediaan 1.2) afzonderlijke behandelingsperioden. Eenenzeventig procent van deze patienten had 1 kuur met thyreostatica gehad, 19% was gedurende 2 perioden met thyreostatica behandeld. Het interval tussen het moment waarop de behandeling in het verleden beëindigd

werd en de start van ons behandelprogramma varieerde van 1 maand tot 23 jaar (mediaan 10 maanden).

Bij 17 patiënten werd voor de start van het protocol een operatie aan de schildklier uitgevoerd. Drie patiënten werden twee maal geopereerd. Het interval tussen de laatste operatie en de 1e therapeutische dosis ^{131}I varieerde van 10 maanden tot 41 jaar (mediaan 13 jaar).

Resumerend kan gesteld worden dat 88 patiënten (47%) een recidief van hyperthyreoïdie hadden of dat behandeling in het verleden niet tot een echte remissie geleid had en derhalve onvoldoende effectief was geweest.

Teneinde na te gaan of de groep patiënten die in het verleden niet behandeld was ($n=98$) verschilde van de groep patiënten die voor de start van het protocol behandeld was met thyreostatica ($n=71$) of van de groep patiënten die aan de schildklier was geopereerd ($n=17$, van wie 8 ook behandeld waren met thyreostatica), worden klinische en biochemische gegevens van deze drie groepen met elkaar vergeleken.

§ 2. Klinische gegevens

Een aantal gegevens van klinisch onderzoek verricht vóór de start van het protocol worden in deze paragraaf besproken (zie tabel IV-1).

Geslachtsverdeling. De verhouding tussen het aantal mannen en vrouwen in de drie groepen was ongeveer gelijk.

Leeftijd. De leeftijd op het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I was in de groep patiënten die voor de start van het protocol niet behandeld was mogelijk iets lager ($p=0.06$) dan die in de groep patiënten die in het verleden met thyreostatica behandeld werd. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie werd gesteld en de datum van toediening van de eerste therapeutische dosis ^{131}I kan, met enige reserve, als maat voor klinisch blijkbaar herkenbare hyperthyreoïdie worden beschouwd. Dit interval was in de groep patiënten die tevoren onbehandeld was significant kleiner dan dat in de groep patiënten die tevoren met thyreostatica was behandeld ($p < 0.001$). De leeftijd waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie werd gesteld was niet significant verschillend (gemiddeld respectievelijk 45.6 en 45.2 jaar). In de groep patiënten die in het verleden was geopereerd, was de gemiddelde leeftijd ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I significant verschillend van die in de beide andere groepen. Het mediane interval – 1e diagnose tot 1e dosis ^{131}I – was bij de laatstgenoemde groep patiënten 10.8 jaar en

Tabel IV-1 – Vergelijking van gegevens van lichamelijk onderzoek gemeten voor de start van het protocol bij patiënten die tevoren niet behandeld waren, patiënten die tevoren met thyreostatica waren behandeld en patiënten die in het verleden geopereerd waren aan de schildklier

	Behandeling vóór de start van het protocol		
	geen behandeling n=98	thyreostatica n=71	operatie ± thyreostatica n=17
geslacht m/v	17/81	14/57	3/14
leeftijd jaar	46 7 ± 15 2	51 0 ± 13 6	45 8 ± 15 0
interval 1e diagnose tot 1e dosis ¹³¹ I jaar	0 8* (0 1-16 1)	4 4* (0 9-25 1)	10 8* (1 0-25 7)
Quetelet-index kg x 10/m ²	218 ± 35 n=65	231 ± 32 n=50	219 ± 26 n=12
polsfrequentie slagen/min	107 ± 18 n=51	105 ± 20 n=35	105 ± 23 n=8
polsdruk mmHg	83 ± 19 n=48	86 ± 27 n=32	91 ± 23 n=9
diagnose			
– Graves	90	59	13
– multinodulair struma	8	12	4
Grootte schildklier			
bij palpatie	0	1	4
graad	I	15	11
	II	43	27
n	III	6	8
			1

*mediaan
(spreiding)

significant groter dan in de beide andere groepen (beide p-waarden < 0.001). In de groep patiënten die in het verleden geopereerd was werd de diagnose hyperthyroidie dan ook op jongere leeftijd (gemiddeld 34.4 jaar) gesteld dan in de beide andere groepen patiënten (beide p-waarden < 0.001).

Quetelet-index De patiënten die in het verleden niet behandeld waren hadden een significant lagere Quetelet-index dan de patiënten die tevoren behandeld waren met thyreostatica ($p < 0.05$).

Polsfrequentie De polsfrequentie was niet significant verschillend tussen de drie groepen. In de groep patiënten die tevoren niet was behandeld had 20% van de patiënten boezemfibrilleren. In de groep patiënten die in het verleden met thyreostatica was behandeld en in de groep die was geopereerd kwam bij respectievelijk 19 en 14% van de patiënten boezemfibrilleren voor. Deze percentages waren niet significant verschillend.

Polsdruk De polsdruk was tussen de drie groepen patiënten niet significant verschillend.

Diagnose De frequentie van voorkomen van de ziekte van Graves en een multnodulair struma was niet significant verschillend tussen de drie groepen.

Grootte van de schildklier De grootte van de schildklier, ingedeeld in graden bij palpatie van de hals, verschilde niet significant tussen de drie groepen. In de groep tevoren niet behandelde patiënten had 9% van de patiënten een struma graad III. Een dergelijk struma had 16% van de patiënten die tevoren met thyreostatica waren behandeld. In de groep patiënten die tevoren geopereerd waren had 1 patiënt nog een struma graad III.

Resumerend bleek dat de patiënten die tevoren niet behandeld waren en de patiënten die in het verleden met thyreostatica waren behandeld, de ziekte van hyperthyroidie op gelijke leeftijd kregen. Wel was het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyroidie werd gesteld en de datum van toediening van de eerste therapeutische dosis ^{131}I langer bij de patiënten die tevoren met thyreostatica waren behandeld. Deze behandeling had echter niet geleid tot een blijvende remissie. Het feit dat de Quetelet-index hoger was bij de patiënten die in het verleden behandeld waren met thyreostatica, zou kunnen wijzen op het bestaan van een minder ernstige vorm van hyperthyroidie bij deze patiënten in vergelijking tot de groep patiënten die in het verleden niet behandeld was. Wellicht is de behandeling met thyreostatica in het verleden hierbij van invloed geweest. Het mogelijke verschil in mate van hyperthyroidie uitte zich echter niet in andere klinische parameters zoals polsfrequentie, polsdruk en grootte van de schildklier.

§ 3. Gegevens van laboratorium-onderzoek

Een aantal gegevens van laboratorium-onderzoek van 3 groepen patiënten ingedeeld naar de aard van de behandeling voor de start van het protocol worden in deze paragraaf besproken en zijn bijeengezet in de tabellen IV-2, -3 en -4. Voor de wijze van selectie van gegevens van laboratorium-onderzoek wordt verwezen naar paragraaf 5.3. van hoofdstuk II.

OPNEMING VAN EEN SPEURDOSIS ^{131}I IN DE SCHILDKLIER. De opneming van een speurdosis radioactief jodium in de schildklier, zoals gemeten bij het criterium ^{131}I -opneming onderzoek, was na 3 en na 24 uur niet significant verschillend tussen de drie groepen patiënten (tabel IV-2). De ^{131}I -activiteit in het plasma was na 24 en ook na 48 uur bij de tevoren met thyreostatica behandelde patiënten lager dan bij de tevoren onbehandelde patiënten (beide p-waarden < 0.001) en ook lager dan bij de in het verleden geopereerde patiënten (beide $p < 0.05$). De waarden van ^{131}I -activiteit in het plasma na 24 en na 48 uur waren in de groep patiënten die tevoren niet behandeld was niet significant verschillend van die in de groep patiënten die in het verleden was geopereerd.

Tabel IV-2 – Vergelijking van gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek van patiënten die voor de start van het behandel-schema niet behandeld waren, met die van patiënten die voor de start van het behandel-schema behandeld waren met thyreostatica en met die van patiënten die in het verleden geopereerd waren aan de schildklier

		Behandeling vóór de start van het protocol		
		geen behandeling	thyreostatica	operatie ± thyreostatica
		n=98	n=71	n=17
^{131}I -opneming in de schildklier				
	na 3 uur	54.0 ± 13.4	51.7 ± 13.6	51.5 ± 12.0
%	na 24 uur	65.2 ± 8.2	65.3 ± 9.3	63.4 ± 10.8
^{131}I -activiteit in het plasma				
	na 24 uur	0.67 ± 0.56	0.43 ± 0.41	0.77 ± 0.60
%/l	na 48 uur	1.01 ± 0.67	0.65 ± 0.61	1.14 ± 0.83

Tabel IV-3 – Vergelijking van de grootte van het schildklieroppervlak, bepaald via planimetrie van de schildklierfiguur op de scan van patiënten die tevoren niet behandeld waren, met die van patiënten die tevoren met thyreostatica waren behandeld en met die van patiënten die in het verleden geopereerd waren aan de schildklier

	Behandeling vóór de start van het protocol		
	geen behandeling	thyreostatica	operatie ± thyreostatica
	n=98	n=71	n=17
Schildklier grootte op de scan cm ²	29.8 ± 10.4 n=77	32.6 ± 14.6 n=57	20.5 ± 7.3 n=12

Tabel IV-4 – Vergelijking van gegevens van klinisch-chemisch onderzoek, verricht voor de start van het behandelingschema van patiënten die tevoren niet behandeld waren, met die van patiënten die tevoren met thyreostatica waren behandeld en die van patiënten die in het verleden geopereerd waren aan de schildklier

	Behandeling vóór de start van het protocol		
	geen behandeling	thyreostatica	operatie ± thyreostatica
	n=98	n=71	n=17
PBI µmol/l	0.92 ± 0.26 n=74	0.83 ± 0.21 n=55	0.86 ± 0.35 n=13
thyroxine µg/100 ml	16.1 ± 3.2 n=9*	18.5 ± 2.9 n=9**	17.0 ± 1.1 n=3***
cholesterol mmol/l	4.3 ± 0.9 n=49	4.3 ± 1.0 n=31	4.5 ± 1.0 n=10
alkalische fosfatase U/l	131 ± 67 n=50	106 ± 38 n=34	107 ± 51 n=9

* Bij 11 andere patiënten werd als uitslag afgegeven: > 20 µg/100 ml

** Bij 4 andere patiënten werd als uitslag afgegeven: > 20 µg/100 ml

*** Bij 2 andere patiënten werd als uitslag afgegeven: > 20 µg/100 ml.

SCINTIGRAFISCH ONDERZOEK VAN DE SCHILDKLIER. De schildklier-grootte zoals gemeten via planimetrie van de schildklierfiguur op de scan (zie tabel IV-3) was, zoals verwacht, bij de tevoren geopereerde patiënten kleiner dan bij de tevoren niet behandelde patiënten ($p < 0.02$) en ook kleiner dan bij de patiënten die in het verleden behandeld waren met thyreostatica ($p < 0.01$). De planimetrisch gemeten schildklier-grootten verschilden niet tussen beide groepen patiënten die in het verleden niet chirurgisch behandeld waren.

GEGEVENS VAN KLINISCH-CHEMISCH ONDERZOEK. Uit tabel IV-4 blijkt dat gegevens van klinisch-chemisch onderzoek verricht voor de start van het protocol bij een aantal patiënten ontbreken. Ter verduidelijking hiervan wordt verwezen naar paragraaf 5.3. van het tweede hoofdstuk, waarin de wijze van selectie van deze gegevens werd beschreven.

PBI-waarde. De PBI-waarde was in de groep patiënten die voor de start van het behandelprogramma niet behandeld was significant hoger dan die in de groep patiënten die tevoren behandeld was met thyreostatica ($p < 0.05$).

Thyroxine-spiegel. De thyroxine-spiegel was bij 11 van de 20 tevoren onbehandelde patiënten groter dan $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Bij de tevoren met thyreostatica behandelde patiënten hadden 7 van de 13 patiënten een spiegel hoger dan $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (bij 3 patiënten met een spiegel hoger dan $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ was deze exact bepaald). Bij de patiënten die in het verleden een operatie aan de schildklier hadden ondergaan hadden 2 van de 5 patiënten een spiegel hoger dan $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Werden al deze uitslagen boven $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ten behoeve van de statistische bewerking arbitrair als even hoog beschouwd dan was de thyroxine-spiegel, berekend met niet parametrische toetsen, bij de tevoren onbehandelde patiënten niet hoger dan bij de patiënten die in het verleden met thyreostatica waren behandeld.

Cholesterolgehalte en alkalische fosfatase activiteit. Er waren geen significante verschillen in het cholesterolgehalte en de alkalische fosfatase activiteit van het serum tussen de drie groepen.

§ 4. Commentaar

Tussen de groep patiënten die voor de start van het hier te evalueren behandelprogramma niet en de groep patiënten die in het verleden wel, zonder blijvend succes, met thyreostatica was behandeld, werden een aantal verschillen vastgesteld, die in tabel IV-5 nog eens bijeen zijn gezet.

Tabel IV-5 – Verschillen tussen de groep patiënten die in het verleden voor de start van het behandelingschema, met thyreostatica was behandeld en de groep patiënten waarbij zulks niet was gebeurd

	behandeling vóór de start van het protocol	
	geen behandeling n=98	thyreostatica n=71
leeftijd jaar	46 7 ± 15 2	p=0 06 51 0 ± 13 6
interval 1e diagnose hyperthyreoïdie tot 1e dosis ¹³¹ I jaar	0 8* (0 1–16 1)	p < 0 001 4 4* (0 9–25 1)
Quetelet index kg x 10/m ²	218 ± 35 n=65	p < 0 05 231 ± 32 n=50
¹³¹ I-opneming in de schildklier		
na 3 uur	54 0 ± 13 4	n s 51 7 ± 13 6
% na 24 uur	65 2 ± 8 2	n s 65 3 ± 9 3
¹³¹ I-activiteit in het plasma		
na 24 uur	0 67 ± 0 56	p < 0 001 0 43 ± 0 41
%/1 na 48 uur	1 01 ± 0 67	p < 0 001 0 65 ± 0 61
PBI μmol/l	0 92 ± 0 26 n=74	p < 0 05 0 83 ± 0 21 n=55

* mediaan
(spreiding)

Correlatiecoëfficiënten werden berekend voor steeds twee van de in de tabel vermelde grootheden om grofweg te analyseren of verbanden tussen deze grootheden bestonden die aan een verklaring van de verschillen richting zouden kunnen geven. Hierbij werd het volgende gevonden.

1. De waarden van ¹³¹I-activiteit in het plasma 24 en 48 uur na toediening van een speurdosis waren significant negatief gecorreleerd zowel met de Quetelet-index als met het lichaamsgewicht (correlatie ¹³¹I-activiteit na 24 uur met de Quetelet-index en met het gewicht.

$r = -0.35$, $n = 101$, $p < 0.001$ en $r = -0.43$, $n = 102$, $p < 0.001$; correlatie ^{131}I -activiteit na 48 uur met deze beide grootheden: $r = -0.35$, $n = 96$, $p < 0.001$ en $r = -0.44$, $n = 96$, $p < 0.001$). Deze significante correlaties waren niet het gevolg van het feit dat de groep patiënten die tevoren met thyreostatica was behandeld gemiddeld iets ouder was dan de groep bij wie zulks niet was gebeurd.

2. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie was gesteld en de datum van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I zou als een grove maat voor de duur van het bestaan van de hyperthyreoidie, beschouwd kunnen worden. In elk van beide groepen werd afzonderlijk nagegaan of de duur van het bestaan van de ziekte wellicht van invloed was op het verschil in waarden van ^{131}I -activiteit na 24 en ook na 48 uur tussen beide groepen patiënten. Dit bleek niet het geval te zijn.

Men zou zich kunnen afvragen of het eerder aangeduide verschil in PBI-waarden tussen de groep patiënten die in het verleden met thyreostatica was behandeld en de groep waarbij zulks niet was gebeurd, zou kunnen worden uitgelegd door aan te nemen dat de groep patiënten die in het verleden behandeld was met thyreostatica, op het moment van de start van het in deze studie te bespreken behandelingschema, een iets mildere vorm van hyperthyreoidie zou vertegenwoordigen dan de groep die tevoren niet was behandeld. In een dergelijke voorstelling zou het eerder beschreven verschil in Quetelet-index kunnen passen. Toch kunnen tegen een dergelijke verklaring bezwaren worden ingebracht. Allereerst waren de overige gegevens van klinisch onderzoek (tabel IV-1) niet verschillend tussen beide groepen patiënten. Bovendien werd bij statistische toetsing geen significante relatie gevonden tussen de hoogte van de PBI-waarde en de Quetelet-index. Indien de verschillen veroorzaakt zouden zijn door een mildere vorm van hyperthyreoidie had men een dergelijke correlatie mogen verwachten. Een sluitende verklaring voor de gevonden verschillen zouden wij op deze plaats niet kunnen geven. Immers men dient ook nog een geheel andere overweging te laten gelden. Een verschil in Quetelet-index tussen beide groepen patiënten wil, bij ontbreken van een verschil in lichaamslengte, zeggen, dat er een verschil in lichaamsgewicht en dus een verschil in verdelingsruimte voor onder andere schildklierhormoon bestond. Er werd geen verschil in ^{131}I -opneming in de schildklier na 3 en na 24 uur tussen beide groepen patiënten gevonden. Indien wordt aangenomen dat de gemiddelde produktie en afbraak van schildklierhormoon tussen beide groepen patiënten niet wezenlijk verschillend was, zou in de groep met de grotere verdelingsruimte een lagere procentuele concentratie van met ^{131}I gemerkt schildklierhormoon

verwacht mogen worden dan in de andere groep. Inderdaad werd in een serie waarnemingen vastgesteld dat het quotiënt van de waarde van ^{131}I -activiteit in het plasma 24 uur na toediening van een speurdosis van circulerend schildklierhormoon – hoger was naarmate de Quetelet-index of het lichaamsgewicht lager was ($r = -0.28$, $n = 101$, $p < 0.01$ en $r = -0.39$, $n = 102$, $p < 0.001$).

§ 5. Samenvatting

De in de voorafgaande paragrafen aangeduide verschillen tussen 3 groepen patiënten, onderscheiden naar aard van behandeling wegens hyperthyreoïdie vóór de start van het hier te evalueren behandelingschema, bestaande uit een combinatie van gefractioneerde lage doses ^{131}I en thyreostatica, maken het raadzaam om bij het beoordelen van het resultaat van de behandeling zulks ook bij de 3 groepen patiënten afzonderlijk te bekijken en te vergelijken.

VERGELIJKING VAN GEGEVENS VERKREGEN VOOR DE START VAN HET BEHANDELSHEMA VAN PATIENTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES MET DIE VAN PATIENTEN MET EEN TOXISCH MULTI- NODULAIR STRUMA

Plummer (1913, 1928) was de eerste die onderscheid maakte tussen het toxische diffuse struma met exophthalmos en het toxische nodeuze struma zonder exophthalmos. De eerstgenoemde aandoening wordt in het algemeen 'ziekte van Graves' genoemd. De laatstgenoemde aandoening werd wel aangeduid als 'ziekte van Plummer'. Bij deze ziekte is er sprake van één of meer toxische nodi. Patiënten met één toxische nodus werden niet opgenomen in het studiemateriaal, patiënten met meer dan één toxische nodus wel. Teneinde verwarring te voorkomen wordt de benaming 'ziekte van Plummer' hier niet gebruikt. Bij patiënten met meer dan één toxische nodus zonder oogverschijnselen wordt gesproken van 'hyperthyreoidie bij een multinodulair struma' of kortweg patiënten met een (toxisch) multinodulair struma. Hoewel er vanuit de histologie, genetica en epidemiologie redelijke argumenten kunnen worden aangedragen om onderscheid te maken tussen de ziekte van Graves en het multinodulaire struma blijft het moeilijk deze ziektebeelden te onderscheiden wanneer het gaat om de individuele patiënt (Geffner en Herschman 1979). Vele onderzoekers (McKenzie 1966; Horst e.a. 1967; Selby en McClellan 1968; Studer e.a. 1969) achten het om die reden niet erg zinvol of goed mogelijk het toxische multinodulaire struma als een apart ziektebeeld te onderscheiden van het toxische diffuse struma met of zonder oogverschijnselen. Toch zou men uit gegevens in de literatuur (Nofal e.a. 1966; Reinwein e.a. 1973; Glanzmann e.a. 1975) kunnen concluderen dat het maken van onderscheid tussen beide ziektebeelden therapeutische consequenties kan hebben. Immers, na behandeling met ^{131}I , werd bij patiënten met de ziekte van Graves vaker

hypothyreoïdie waargenomen dan bij patiënten met een multinodulair struma. Wellicht speelt hierbij een verschil in natuurlijk beloop tussen beide ziektebeelden een belangrijke rol. Patiënten met de ziekte van Graves en patiënten met hyperthyreoïdie bij een multinodulair struma werden in deze studie op dezelfde wijze behandeld. Daarom leek het raadzaam om bij de bewerking van de patiëntengegevens en het behandelresultaat, voorzover zulks mogelijk is, onderscheid te maken tussen deze beide groepen patiënten.

In paragraaf 1 van dit hoofdstuk worden de criteria besproken op basis waarvan patiënten werden ingedeeld in de groep ziekte van Graves of de groep multinodulair struma. Vervolgens wordt beschreven op welke wijze beide groepen patiënten vóór de start van het protocol waren behandeld. Daarna worden de gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, verricht voor de start van het protocol, vergeleken.

§ 1. De diagnoses 'ziekte van Graves' en 'multinodulair struma'

De diagnoses ziekte van Graves of multinodulair struma werden retrospectief gesteld op basis van de in de patiëntenstatus vermelde gegevens betreffende oogverschijnselen en palpatie van de schildklier. Bovendien werden de bevindingen bij scintigrafisch onderzoek van de schildklier in de beoordeling betrokken.

Indien klachten en afwijkingen van de ogen passend bij de ziekte van Graves vermeld werden, dan werd de diagnose ziekte van Graves gehanteerd. Bij afwezigheid van oogverschijnselen werd gelet op de in de status genoteerde bevindingen bij palpatie van de schildklier, zoals symmetrie van de schildklier, de aard van het oppervlak, het voorkomen van één of meer nodi en de grootte van de schildklier. Uiteraard werden alleen bevindingen die dateerden van vóór de start van de behandeling met ^{131}I bij de beoordeling van de diagnose ziekte van Graves of multinodulair struma betrokken. Immers, het is een ervaringsgegeven dat tevoren diffuus vergrote schildklieren zeker na behandeling met hoge doses ^{131}I nogal eens een onregelmatig oppervlak krijgen en dan als nodulair imponeren (Kennedy en Thomson 1974). Indien bij palpatie een al dan niet vergrote schildklier met normale consistentie zonder duidelijke nodi werd gevoeld, werd de patiënt ondanks afwezigheid van oogverschijnselen toch in de groep ziekte van Graves ingedeeld. Bij die patiënten liet het scintigrafische onderzoek van de schildklier vrijwel steeds een egale verdeling van activiteit zien over een niet duidelijk asymmetrische schildklierfiguur. Wanneer bij afwezigheid van oogver-

schijnselen bij palpatie van de schildklier duidelijke nodi waren gevoeld werd de diagnose multinodulair struma gesteld. Bij al deze patiënten was een scintigrafisch onderzoek van de schildklier verricht en werd steeds een onregelmatige verdeling van de activiteit gezien.

Bij een beperkt aantal patiënten was de beschrijving van de palpatie van de schildklier onvoldoende duidelijk om tot een keuze tussen diffuus en multinodulair struma te besluiten. Dit was bijvoorbeeld het geval wanneer wél de grootte van de schildklier was beschreven maar niet de consistentie en aard van het oppervlak. Bij dergelijke patiënten werd met behulp van het scintigrafische onderzoek van de schildklier een keuze tussen beide diagnosen gemaakt.

Volgens de hierboven beschreven procedure werden 162 van de in totaal 186 patiënten in de groep ziekte van Graves en 24 patiënten in de groep multinodulair struma ingedeeld. De diagnose multinodulair struma lijkt redelijk goed gefundeerd te zijn. Immers bij al deze patiënten werd deze diagnose gesteld aan de hand van scintigrafisch onderzoek. Het is echter mogelijk dat als gevolg van de hier gehanteerde procedure te veel patiënten in de groep ziekte van Graves terecht zijn gekomen zeker in de overigens kleine groep patiënten bij wie geen scintigrafisch onderzoek van de schildklier werd verricht.

Zoals boven vermeld achten vele auteurs het niet zinvol of goed mogelijk onderscheid te maken tussen de ziekte van Graves en het toxische multinodulaire struma. Gegevens over de verhouding tussen het aantal patiënten met de ziekte van Graves en dat met een multinodulair struma zijn dan ook schaars. De geringe informatie daarover is bovendien niet erg eensluidend. Werner e.a. (1971) geeft op dat deze verhouding in de groep patiënten die van 1924 tot 1944 in het Presbyterian Hospital in New York wegens ziekten van de schildklier werd geopereerd 2:1 was. Hamburger (1978) ziet in zijn kliniek twintig maal zoveel patiënten met een toxisch diffuus struma als met een multinodulair struma. In onze patiëntenserie is deze verhouding 7:1. Het lijkt weinig vruchtbaar hier uitvoerig bij stil te staan omdat ook de door ons bestudeerde groep patiënten, die immers met radioactief jodium werden behandeld, toch al een selectie vormen uit de gehele populatie patiënten met hyperthyreoïdie. Het feit dat weinig vergelijkbare gegevens in de literatuur voorhanden zijn illustreert nog eens dat het onderscheid tussen beide groepen patiënten, zeker in de tijd toen scintigrafisch onderzoek van de schildklier nog niet op grote schaal werd uitgevoerd, vaak moeilijk was.

In het vervolg van dit hoofdstuk worden een aantal gegevens, verkregen voor de start van het behandelingschema, van patiënten met de ziekte van Graves vergeleken met die van patiënten met een multinodulair struma.

§ 2. Behandeling in het verleden

Negentig van de 162 patiënten met de ziekte van Graves waren voor de start van het protocol niet behandeld. Negenenvijftig patiënten waren tevoren uitsluitend behandeld met thyreostatica en 13 patiënten hadden een operatie ondergaan. Van deze laatste groep waren 6 patiënten ook met thyreostatica behandeld (tabel V-1). Acht van de 24 patiënten met een multinodulair struma waren voor de start van het behandelingschema niet behandeld, 12 patiënten hadden een behandeling met uitsluitend thyreostatica gehad en 4 patiënten waren geopereerd aan de schildklier. Twee van deze 4 patiënten waren ook behandeld met thyreostatica.

De verhouding tussen het aantal patiënten dat voor de start van het protocol niet was behandeld en het aantal patiënten dat tevoren uitsluitend met thyreostatica was behandeld was in de groep patiënten met de ziekte van Graves niet significant verschillend van die in de groep patiënten met een multinodulair struma.

De duur van de behandeling met thyreostatica in het verleden varieerde in de Graves-groep van 2 maanden tot 16 jaar (mediaan 18 maanden) en in de groep patiënten met een multinodulair struma van 4 maanden tot 5 jaar (mediaan 21 maanden). Dit verschil was niet significant. Het mediane interval tussen het staken van de behandeling met thyreostatica in het verleden en de start van het protocol was bij de patiënten met de ziekte van Graves 9 maanden, variërend van 2 maanden tot 23 jaar en bij de patiënten met een multinodulair struma 13 maanden, variërend van 1 tot 20 jaar. Dit verschil was evenmin significant.

Tabel V-1 – Vergelijking van de behandeling in het verleden van patiënten met de ziekte van Graves met die van patiënten met een multinodulair struma

	ziekte van Graves n=162	multinodulair struma n=24
geen behandeling	90	8
thyreostatica	59	12
operatie ± thyreostatica	13	4

§ 3. Gegevens van klinisch en laboratoriumonderzoek

Een aantal gegevens van klinisch en laboratoriumonderzoek, verricht voor de start van het protocol, van patiënten met de ziekte van Graves worden in deze paragraaf vergeleken met die van patiënten met een multinodulair struma.

KLINISCHE GEGEVENS. In tabel V-2 zijn een aantal gegevens van klinisch onderzoek bijeen gezet.

Geslachtsverdeling. De verhouding tussen het aantal mannen en het aantal vrouwen was bij de patiënten met de ziekte van Graves ongeveer 1:4. Bij de patiënten met een multinodulair struma was deze verhouding 1:7.

Leeftijd. De gemiddelde leeftijd op het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I was bij de patiënten met de ziekte van Graves 46.5 jaar. De jongste patiënt was 16 jaar en de oudste 77 jaar. Bij de patiënten met een multinodulair struma varieerde de leeftijd van 42 tot 80 jaar. De gemiddelde leeftijd van de laatste groep patiënten was 60.3 jaar. De patiënten met de ziekte van Graves waren op het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I significant jonger ($p < 0.001$) dan de patiënten met een multinodulair struma. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie werd gesteld en de datum van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I varieerde bij de patiënten met de ziekte van Graves van 1 maand tot 26 jaar (mediaan 1.2 jaar) en bij de patiënten met een multinodulair struma van 2 maanden tot 41 jaar (mediaan 4.6 jaar). Dit verschil was significant ($p = 0.02$). De patiënten met de ziekte van Graves waren op het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie werd gesteld significant jonger dan de patiënten met een multinodulair struma ($p < 0.02$).

Quetelet-index. De Quetelet-index was bij de patiënten met de ziekte van Graves significant lager dan bij de patiënten met een multinodulair struma ($p < 0.05$).

Polsfrequentie. De polsfrequentie was bij de patiënten met de ziekte van Graves gemiddeld hoger dan bij de patiënten met een multinodulair struma, echter dit verschil was niet significant. Zestien procent van de patiënten met de ziekte van Graves had boezemfibrilleren. In de groep patiënten met een multinodulair struma kwam boezemfibrilleren bij 24% van de patiënten voor. De incidentie van boezemfibrilleren tussen beide groepen patiënten was niet significant verschillend. In de Graves-groep was de gemiddelde leeftijd van de patiënten met een regulair hartritme 44.2 ± 13.9 jaar en van de patiënten met boezemfibrilleren 59.1 ± 11.8 jaar. Dit verschil was significant ($p < 0.001$). Binnen de groep

Tabel V-2 – Vergelijking van gegevens van lichamelijk onderzoek gemeten voor de start van het protocol van patiënten met de ziekte van Graves met die van patiënten met een multinodulair struma

	ziekte van Graves n=162		multinodulair struma n=24
geslacht m/v	31/131	n.s.	3/21
leeftijd jaar	46.5 ± 14.5	p < 0.001	60.3 ± 9.7
interval 1e diagnose hyperthyreoïdie tot 1e dosis ¹³¹ I jaar	1.2* (0.1 – 25.7)	p = 0.02	4.6* (0.2 – 41.1)
Quetelet-index kg x 10/m ²	221 ± 34 n=109	p < 0.05	235 ± 33 n=18
polsfrequentie slagen/min.	108 ± 18 n=81	n.s.	96 ± 21 n=13
polsdruk mm Hg	83 ± 21 n=76	n.s.	94 ± 29 n=13

* mediaan
(spreiding)

patiënten met een multinodulair struma waren deze gemiddelde leeftijden respectievelijk 60.2 ± 8.1 en 64.0 ± 16.4 jaar en niet verschillend.

Polsdruk. De polsdruk was bij de groep patiënten met de ziekte van Graves gemiddeld 11 mm Hg lager dan bij de groep patiënten met een multinodulair struma. Dit verschil was niet significant.

Grootte van de schildklier. Vierendertig procent van de patiënten met de ziekte van Graves had een schildklier die niet zichtbaar vergroot was (graad 0 – I). Bij 91 procent van de patiënten met een multinodulair struma was de schildklier zichtbaar vergroot. De 2 overige patiënten waren in het verleden geopereerd. De schildkliergrootte, ingedeeld in graden bij palpatie, was bij de patiënten met de ziekte van Graves

significant kleiner dan die bij de patiënten met een multinodulair struma ($p < 0.01$).

GEGEVENS VAN LABORATORIUMONDERZOEK (zie de tabellen V-3 en -4).

Opneming van een speurdosis ^{131}I in de schildklier. De opneming van ^{131}I , gemeten 3 en 24 uur na toediening van de speurdosis was in de groep patiënten met de ziekte van Graves gemiddeld hoger dan in de groep patiënten met een multinodulair struma. Ditzelfde gold voor de ^{131}I -activiteit in het plasma na 24 en 48 uur. De verschillen waren echter niet significant.

Tabel V-3 – Vergelijking van gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek van patiënten met de ziekte van Graves met die van patiënten met een multinodulair struma

	ziekte van Graves n=162		multinodulair struma n=42
^{131}I-opneming in de schildklier			
na 3 uur	53.5 ± 13.6	n.s.	49.2 ± 11.1
% na 24 uur	65.3 ± 9.1	n.s.	63.9 ± 7.2
^{131}I-activiteit in het plasma			
na 24 uur	0.61 ± 0.53	n.s.	0.45 ± 0.45
%/l na 48 uur	0.92 ± 0.68	n.s.	0.74 ± 0.72

Scintigrafisch onderzoek van de schildklier. Het oppervlak van de schildklierfiguur zoals afgebeeld op de scan en gemeten via planigrafie was in de groep patiënten met de ziekte van Graves significant kleiner dan bij de groep patiënten met een multinodulair struma (gemiddeld respectievelijk $28.7 \pm 11.3 \text{ cm}^2$, $n=122$ en $37.5 \pm 15.1 \text{ cm}^2$, $n=24$; $p < 0.01$).

PBI-waarde. De PBI-waarde was bij de groep patiënten met de ziekte van Graves significant ($p < 0.01$) hoger dan bij de groep patiënten met een multinodulair struma.

Thyroxine-spiegel. De thyroxine-spiegel was in 14 van de 31 waarnemingen bij patiënten met de ziekte van Graves hoger dan $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Een dergelijke waarde werd gevonden bij 3 van de 7 waarnemingen bij patiënten met een multinodulair struma. Werden al deze uitslagen boven $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ten behoeve van de statistische bewerking als even

Tabel V-4 – Vergelijking van biochemische gegevens gemeten voor de start van het behandelprogramma van patiënten met de ziekte van Graves met die van patiënten met een multinodulair struma

	ziekte van Graves n=162		multinodulair struma n=24
PBI μmol/l	0.90 ± 0.26 n=123	p < 0.01	0.76 ± 0.23 n=19
thyroxine μg/100 ml	17.7 ± 3.0 n=17*	n.s.	15.6 ± 1.9 n=4**
cholesterol mmol/l	4.3 ± 0.9 n=80	n.s.	4.6 ± 1.0 n=10
alkalische fosfatase U/l	123 ± 60 n=83	n.s.	100 ± 28 n=10

* Bij 14 andere patiënten werd als uitslag afgegeven: > 20 μg/100 ml

** Bij 3 andere patiënten werd als uitslag afgegeven > 20 μg/100 ml

hoog beschouwd dan was volgens berekening met niet-parametrische toetsen, de thyroxine-spiegel bij patiënten met de ziekte van Graves niet hoger dan bij patiënten met een multinodulair struma.

Cholesterolgehalte en alkalische fosfatase-activiteit. Het cholesterolgehalte en de alkalische fosfatase activiteit van het serum waren in de groep patiënten met de ziekte van Graves niet significant verschillend van die in de groep patiënten met een multinodulair struma.

Langs indirecte weg werd een poging ondernomen om na te gaan of bij patiënten die geen oogverschijnselen hadden niet al te liberaal de diagnose ziekte van Graves was gesteld. Daartoe werden binnen de groep patiënten met de ziekte van Graves de eerder in dit hoofdstuk beschreven gegevens van klinisch en laboratoriumonderzoek van 80 patiënten met duidelijke oogverschijnselen vergeleken met die van 82 patiënten zonder oogverschijnselen. Het enige significante verschil tussen beide groepen patiënten was een verschil in leeftijd. De patiënten met oogver-

schijnselen waren significant jonger dan de patiënten zonder oogverschijnselen (gemiddeld respectievelijk 41.9 ± 13.1 en 51.0 ± 14.4 ; $p < 0.001$). Zowel de patiënten met de ziekte van Graves met oogverschijnselen als de patiënten zonder oogverschijnselen waren significant jonger dan de patiënten met een multinodulair struma (p -waarden respectievelijk < 0.001 en < 0.01). Indien men uitsluitend de patiënten met oogverschijnselen tot de groep ziekte van Graves rekent lijkt dit niet te leiden tot een duidelijker discriminatie tussen patiënten met de ziekte van Graves en patiënten met een multinodulair struma.

§ 4. Samenvatting

De patiënten met de ziekte van Graves waren ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I jonger dan de patiënten met een multinodulair struma. Ditzelfde gold voor het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie was gesteld. De Quetelet-index was bij de patiënten met de ziekte van Graves lager dan bij de patiënten met een multinodulair struma. Daarnaast hadden patiënten met de ziekte van Graves een hogere PBI-waarde dan de patiënten met een multinodulair struma. Bezien in de totale patiëntengroep bleek er geen significante correlatie te bestaan tussen de leeftijd en de hoogte van de PBI-waarde. Daarom kan het gevonden verschil in gemiddelde PBI-waarde tussen de patiënten met de ziekte van Graves en die met een multinodulair struma niet toegeschreven worden aan het verschil in leeftijd tussen beide groepen. Dit verschil duidt mogelijk op een ernstiger vorm van hyperthyreoidie bij patiënten met de ziekte van Graves. Via beide benaderingswijzen die gebruikt werden bij de schatting van de schildklier grootte werd bij patiënten met de ziekte van Graves een kleinere schildklier gevonden dan bij de patiënten met een multinodulair struma. Gezien deze aanwijzingen voor verschillen in ernst van hyperthyreoidie tussen de groep patiënten met de ziekte van Graves en de groep patiënten met een multinodulair struma lijkt het bij de beoordeling van het resultaat van het behandelingschema van belang onderscheid te blijven maken tussen beide diagnoses (zie het achtste hoofdstuk).

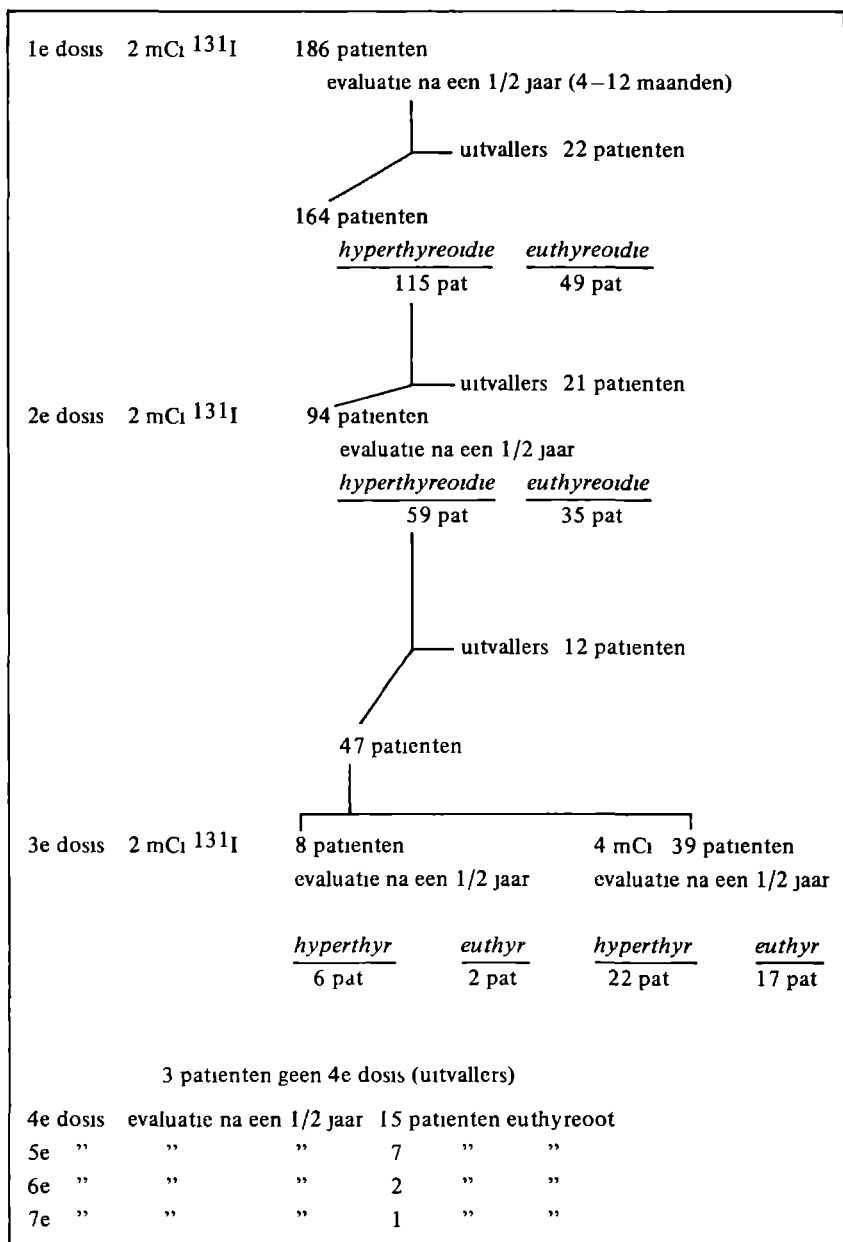
HET RESULTAAT VAN DE BEHANDELING

Zoals in het tweede hoofdstuk is beschreven, werd een ^{131}I -opneming onderzoek gehanteerd als criterium om het effect van behandeling te volgen. Daarbij werd op aanvaardbare gronden een waarde van ^{131}I -opneming na 3 uur kleiner dan 30% van de toegediende speurdosis beschouwd als een aanwijzing dat de kans op niet meer actieve hyperthyreoidie groot genoeg was om de behandeling te beëindigen. Dit onderzoek werd verricht in de periode 4–12 maanden na de voorafgaande therapeutische dosis ^{131}I . Bij een waarde gelijk aan of groter dan 30% werd geconcludeerd tot persisteren van hyperthyreoidie. In dat geval werd een volgende therapeutische dosis ^{131}I toegediend en werd de medicatie met thyreostatica gedurende een half jaar gecontinueerd.

In dit hoofdstuk wordt aangegeven hoe de behandeling met thyreostatica vanaf de start van het protocol tot het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I verliep. In de daaropvolgende paragrafen wordt het effect van de 1e, 2e, 3e en volgende therapeutische doses ^{131}I besproken. In paragraaf 6 wordt het beloop van de waarden van ^{131}I -opneming in de schildklier voor de 1e, 2e en volgende therapeutische doses ^{131}I , getoond. Aan het slot van dit hoofdstuk worden een aantal gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, verzameld kort na het beëindigen van het behandelingschema, gepresenteerd. In figuur VI-1 is schematisch weergegeven hoeveel van de 186 patiënten met welke achtereenvolgende doses ^{131}I werden behandeld en hoeveel van deze patiënten tenslotte euthyreoot werden na opeenvolgende doses.

§ 1. De behandeling met thyreostatica vanaf de start van het protocol tot de toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I

In paragraaf 4 van het tweede hoofdstuk werd beschreven dat alle patiën-



Figuur VI-1 – Schematische weergave van incidentie van euthyreoidie en hyperthyreoidie na de 1e, 2e, 3e en volgende therapeutische doses ^{131}I

ten die voor de start van het protocol niet behandeld waren gedurende tenminste een half jaar behandeld werden met thyreostatica. Deze periode kon ook veel langer zijn dan een half jaar, immers de start van het protocol werd gedefinieerd als het moment waarop thyreostatica werden voorgeschreven en waarna aansluitend, dat wil zeggen zonder onderbreking van de behandeling met thyreostatica, anders dan voor het verrichten voor een ^{131}I -opneming onderzoek, de 1e therapeutische dosis ^{131}I werd toegediend. Bij patiënten die zich presenteerden met een recidief van hyperthyreoïdie na behandeling met thyreostatica en/of operatie in het verleden werd de periode van toediening van thyreostatica direct voorafgaande aan de 1e therapeutische dosis ^{131}I vaak bekort en bij een aantal ($n=53$) geheel achterwege gelaten. Van de 186 patiënten die in deze studie waren opgenomen werden 133 patiënten direct voorafgaande aan de 1e therapeutische dosis ^{131}I behandeld met thyreostatica. De mediane duur van deze behandeling was 8 maanden. Zoals beschreven in het tweede hoofdstuk werd bij alle patiënten die in de studie werden opgenomen een waarde van ^{131}I -opneming kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I gemeten die groter was dan 30% van de speurdosis. Alle patiënten kregen een 1e therapeutische dosis ^{131}I van 2 mCi.

§ 2. De 1e therapeutische dosis ^{131}I

Bij 164 van de 186 patiënten kon het resultaat van behandeling met een eerste therapeutische dosis ^{131}I van 2 mCi worden beoordeeld. Bij 155 patiënten werd het resultaat van behandeling beoordeeld aan de hand van een 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek verricht in de periode 4–12 maanden na de 1e therapeutische dosis ^{131}I . Bij 40 van de 155 patiënten werd aan de hand hiervan geconcludeerd tot het bestaan van euthyreoidie. Bij 115 patiënten werd op basis van genoemd onderzoek geconcludeerd tot persisteren van hyperthyreoïdie. Bij 9 andere patiënten kon in de periode tussen 4 en 12 maanden na voorafgaande therapeutische dosis ^{131}I geen ^{131}I -opneming onderzoek worden verricht, maar wel korte tijd voor en/of na genoemde periode, waarbij waarden lager dan 30% werden gevonden. Ook op grond van ander laboratoriumonderzoek kon, tenminste 1 maand na het staken van de thyreostatische medicatie, tot euthyreoidie worden geconcludeerd. Dus 40 plus 9, in totaal 49 patiënten werden euthyreoot na toediening van 1 dosis ^{131}I van 2 mCi.

Bij 22 van de 186 patiënten kon het effect van de 1e therapeutische

dosis ^{131}I niet worden beoordeeld. Bij 21 van deze 22 patiënten werd na de 1e therapeutische dosis ^{131}I wel een ^{131}I -opneming onderzoek verricht, echter het interval tussen genoemde therapeutische dosis en het ^{131}I -opneming onderzoek was korter dan 4 maanden. Dit interval varieerde van 61 tot 117 dagen (mediaan 95 dagen). De ^{131}I -opneming in de schildklier 3 uur na toediening van de speurdosis was bij deze 21 patiënten groter dan 30% van de toegediende dosis. Deze patiënten kregen kort na dit onderzoek een 2e therapeutische dosis ^{131}I . Deze groep patiënten kreeg dus eerder een 2e dosis ^{131}I dan volgens protocol zou zijn toegestaan en zij moesten dus, zoals in figuur VI-1 ook is aangegeven, als uitvaller worden beschouwd. Bij 1 patiënt werd wel een ^{131}I -opneming onderzoek verricht in de periode 4–12 maanden na de therapeutische dosis ^{131}I . Echter hierbij werd geen ^{131}I -opneming gemeten 3 uur na toediening van de speurdosis. Om deze reden werd ook deze patiënt als uitvaller geclassificeerd.

Samenvattend kon bij 164 van de 186 patiënten het effect van de 1e therapeutische dosis ^{131}I worden beoordeeld. Bij 49 patiënten werd geconcludeerd tot het bestaan van euthyreoidie. Bij 115 patiënten was er sprake van persisteren van hyperthyreoidie. Bij 22 van de 186 patiënten kon het effect van de 1e therapeutische dosis ^{131}I niet worden beoordeeld.

§ 3. De 2e therapeutische dosis ^{131}I

Zoals blijkt uit figuur VI-1 kon het effect van de 2e therapeutische dosis ^{131}I bij 94 patiënten volgens de eerder geformuleerde criteria op vergelijkbare wijze worden beoordeeld. Bij 88 patiënten werd het resultaat van de behandeling beoordeeld aan de hand van een 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek verricht in de periode 4–12 maanden na de 2e therapeutische dosis ^{131}I . Bij 29 patiënten werd aan de hand hiervan geconcludeerd tot het bestaan van euthyreoidie. Bij 59 patiënten was het ^{131}I -opneming onderzoek 4–12 maanden na de 2e therapeutische dosis ^{131}I nog verhoogd en werd geconcludeerd tot persisteren van hyperthyreoidie. Bij 6 andere patiënten kon in de periode tussen 4 en 12 maanden na voorafgaande therapeutische dosis ^{131}I geen ^{131}I -opneming onderzoek worden verricht, maar wel korte tijd voor en/of na genoemde periode, waarbij waarden na 3 uur lager dan 30% werden gevonden. Ook op grond van ander laboratorium-onderzoek kon, tenminste 1 maand na het staken van de thyreostatische medicatie, tot euthyreoidie worden geconcludeerd.

Twee van de 115 patiënten die na de 1e therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot bleken, werden daarna geopereerd aan de schildklier. Bij 3 patiënten werd (ondanks een ^{131}I -opneming na 3 uur groter dan 30%) geen 2e therapeutische dosis ^{131}I toegediend. Bij deze 3 patiënten werd de behandeling met thyreostatica 6, respectievelijk 7 en 17 maanden na de 1e therapeutische dosis ^{131}I gestaakt. Bij 3 patiënten was het interval tussen de 1e en de 2e therapeutische dosis ^{131}I groter dan 15 maanden. Volgens de in het tweede hoofdstuk beschreven criteria werden deze patiënten beschouwd als uitvallers na het moment van beoordeling van het effect van de 1e therapeutische dosis ^{131}I . Bij 13 patiënten werd een ^{131}I -opneming onderzoek verricht binnen 4 maanden na de 2e therapeutische dosis ^{131}I (varierend van 54 tot 116 dagen, mediaan 83 dagen). Omdat bij deze 13 patiënten het interval tussen de 2e therapeutische dosis ^{131}I en het ^{131}I -opneming onderzoek te kort was voor een vergelijkbare evaluatie van het effect van de 2e dosis werden ook deze patiënten volgens de tevoren geformuleerde criteria van uitval uit het studiemateriaal geclassificeerd als uitvallers na het moment van beoordeling van de 1e therapeutische dosis.

Samenvattend kon bij 94 van de 115 patiënten die na de 1e therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot waren het effect van een 2e therapeutische dosis ^{131}I van 2 mCi worden beoordeeld. Bij 35 patiënten werd geconcludeerd tot het bestaan van euthyreoidie. Bij 59 patiënten was na de 2e therapeutische dosis ^{131}I , volgens onze normen, geconcludeerd dat de kans op blijvende euthyreoidie na staken van de behandeling te klein was en de behandeling derhalve volgens schema voortgezet. Aan 21 van de 115 patiënten die na de 1e therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot waren werd ofwel géén 2e therapeutische dosis ^{131}I toegediend of was het effect van de 2e therapeutische dosis ^{131}I niet vergelijkbaar te beoordelen.

§ 4. De 3e therapeutische dosis ^{131}I

Bij 47 patiënten kon het resultaat van behandeling na 3 therapeutische doses ^{131}I worden beoordeeld. Bij 45 patiënten werd het resultaat van behandeling beoordeeld aan de hand van een 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek verricht in de periode 4–12 maanden na de 3e therapeutische dosis ^{131}I . Acht patiënten kregen als 3e dosis 2 mCi ^{131}I . Bij 2 van deze 8 patiënten werd geconcludeerd tot het bestaan van euthyreoidie. Bij 6 patiënten was er sprake van persisteren van hyperthyreoidie na 3 therapeutische doses van 2 mCi ^{131}I . Negenendertig patiënten kregen

als 3e therapeutische dosis 4 mCi ^{131}I . Bij 15 van deze 39 patienten werd op basis van het resultaat van een 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek geconcludeerd tot het bestaan van euthyreoidie. Bij 2 patienten kon geen ^{131}I -opneming onderzoek worden verricht. Bij deze patienten kon op andere gronden (PBI-waarde, thyroxine-spiegel) geconcludeerd worden tot euthyreoidie. Bij 22 van deze 39 patienten moest volgens onze normen geconcludeerd worden tot persisteren van hyperthyreoidie na een 3e therapeutische dosis ^{131}I van 4 mCi.

Resumerend werden na de 3e therapeutische dosis ^{131}I van 2 of 4 mCi op geleide van het resultaat van een 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek in totaal nog 6+22, dus 28 patienten als hyperthyreoot beschouwd.

Twee van de 59 patienten die na de 2e therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot bleken werden daarna geopereerd aan de schildklier. Bij 1 patiënt werd wel een ^{131}I -opneming onderzoek verricht, echter er werd geen meting na 3 uur, maar na 4 uur verricht. Vanwege de 'border-line' uitslag (44%) werd deze patient als uitvaller uit het protocol beschouwd. Eén patient moest zich op religieuze gronden (Jehova-getuige geworden) onttrekken aan verdere behandeling. Twee patienten kregen als derde therapeutische dosis ^{131}I een, respectievelijk 3 mCi. Daar deze doses anders waren dan het protocol voorschreef werden deze patienten na de beoordeling van het effect van de 2e therapeutische dosis ^{131}I als uitvallers beschouwd. Bij 2 patienten was het interval tussen de 2e en 3e therapeutische dosis ^{131}I groter dan 15 maanden. Bij 4 patienten werd een ^{131}I -opneming onderzoek verricht binnen 4 maanden na de 3e therapeutische dosis ^{131}I . Omdat het effect van de 3e dosis ^{131}I volgens de gestelde criteria niet te beoordelen was werden deze 4 patienten geclassificeerd als uitvallers na het moment van beoordeling van de 2e therapeutische dosis ^{131}I . In totaal werden 12 van de 59 patienten die na de 2e therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot waren in de daaropvolgende fase van het schema van behandeling als uitvallers geclassificeerd.

Samenvattend kon bij 47 van de 59 patienten die na de 2e therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot waren het effect van een 3e dosis ^{131}I van 2 of 4 mCi op vergelijkbare wijze worden beoordeeld. Bij 19 patienten werd geconcludeerd tot het bestaan van euthyreoidie. Bij 28 patienten was er volgens de gestelde criteria sprake van persisteren van hyperthyreoidie na de 3e therapeutische dosis ^{131}I . Bij 12 patienten die na de 2e therapeutische dosis ^{131}I nog hyperthyreoot waren kon het effect van een 3e therapeutische dosis ^{131}I niet worden beoordeeld.

§ 5. De 4e en de volgende therapeutische doses ^{131}I

Vijfentwintig patienten kregen een 4e therapeutische dosis ^{131}I . Twee patienten kregen als 4e dosis 2 mCi ^{131}I , hetgeen niet leidde tot euthyreoidie. Eén van deze patienten werd euthyreoot na een 5e therapeutische dosis van 6 mCi ^{131}I . De andere patient werd euthyreoot nadat een 5e dosis van 4 mCi ^{131}I , 6e dosis van 8 mCi ^{131}I en 7e dosis van 16 mCi ^{131}I was toegediend. Zeventien patienten kregen een 4e therapeutische dosis van 4 mCi ^{131}I . Tien van deze patienten bleken na een half jaar euthyreoot te zijn geworden. De overige 7 patienten kregen een 5e therapeutische dosis ^{131}I van 8 mCi waarna 5 van deze 7 patienten euthyreoot werden. De 6e en de 7e patient werden euthyreoot na een 6e dosis van respectievelijk 8 en 16 mCi ^{131}I . Vijf patienten kregen als 4e therapeutische dosis 8 mCi ^{131}I . Vier van deze patienten werden hierna euthyreoot. De 5e patient bereikte pas euthyreoidie na een 5e dosis van 16 mCi ^{131}I . Eén patient kreeg als 4e therapeutische dosis 16 mCi ^{131}I en bleek na een half jaar blijkens het ^{131}I -opneming onderzoek euthyreoot te zijn geworden. Aan 3 patienten met slechts licht verhoogde waarden bij het 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek na de derde dosis werd geen 4e therapeutische dosis ^{131}I toegediend. Bij deze patienten was er een aanzienlijke daling van de 3-uurs ^{131}I -opneming opgetreden in vergelijking tot het daaraan voorafgaande onderzoek. Volgens onze criteria moesten deze 3 patienten als uitvallers na de 3e therapeutische dosis ^{131}I worden beschouwd.

Samenvattend werden 15 van de 28 patienten die volgens de gestelde criteria nog hyperthyreoot waren na de 3e therapeutische dosis ^{131}I euthyreoot na een 4e dosis. Van de overige patienten werden er 7 euthyreoot na een 5e dosis, 2 na een 6e dosis en 1 patient werd pas euthyreoot na een 7e dosis ^{131}I .

§ 6. De opneming van ^{131}I in de schildklier — 3 en 24 uur na toediening van een speurdosis — voor, tijdens en na behandeling met therapeutische doses ^{131}I

In tabel VI-1 is het beloop van de waarden van ^{131}I -opneming door de schildklier 3 en 24 uur na toediening van een speurdosis weergegeven. Dit betreft waarden gemeten bij patienten die volgens schema behandeld waren. Met opzet werden gegevens van patienten die als uitvaller moesten worden gekwalificeerd niet hierin opgenomen omdat bij deze groep patienten het interval tussen opeenvolgende therapeutische doses ^{131}I

Tabel VI-1 – Gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek na toediening van een speurdosis voor, tijdens en na behandeling met therapeutische doses ^{131}I in een groep van 128 patienten die volgens protocol werden behandeld

	^{131}I -opneming in de schildklier	
	na 3 uur	na 24 uur
voor 1e dosis ^{131}I	51.3 \pm 12.5 n=128	64.9 \pm 10.0 n=122
voor 2e dosis ^{131}I	50.7 \pm 13.5 n=78	62.2 \pm 9.6 n=73
voor 3e dosis ^{131}I	52.3 \pm 14.5 n=43	60.5 \pm 9.0 n=40
voor 4e dosis ^{131}I	52.8 \pm 13.8 n=25	62.1 \pm 11.0 n=24
op datum euthyreoidie	19.3 \pm 6.3 n=106	38.7 \pm 12.6 n=97

niet voldeed aan de eerder vermelde criteria. Gegevens van onderzoeken verricht voor een 5e of volgende dosis werden niet vermeld. De gemiddelde waarden van ^{131}I -opneming na 3 uur en na 24 uur (respectievelijk 51.5 \pm 14.9% en 58.8 \pm 12.6%) waren niet verschillend van de gemiddelden gemeten voor eerder toegediende doses. Ter vergelijking zijn in de tabel ook waarden vermeld verkregen bij het ^{131}I -opneming onderzoek aan de hand waarvan volgens onze criteria tot euthyreoidie werd geconcludeerd. Het valt op dat het beloop van de waarden geen geleidelijke daling van ^{131}I -opneming door de schildklier laat zien.

§ 7. Gegevens verkregen direct na het beëindigen van het schema van behandeling

Zoals in hoofdstuk II werd beschreven werd de datum van euthyreoidie gedefinieerd als de datum waarop 4–12 maanden na voorafgaande the-

rapeutische dosis ^{131}I een ^{131}I -opneming onderzoek werd verricht waarvan de opneming in de schildklier na 3 uur kleiner was dan 30%. Hieronder worden van 128 patienten (164 patienten minus 21 uitvallers na de 1e, 12 na de 2e en 3 na de 3e therapeutische dosis ^{131}I) de gegevens besproken die werden verzameld in de periode 0–3 maanden na de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd en nadat de medicatie met thyreostatica tenminste 1 maand was gestaakt. Alleen die gegevens worden besproken welke zoals vermeld in het derde hoofdstuk, indicatief bleken voor hyperthyreoidie. In tabel VI-2 zijn de gegevens samengevat.

Tabel VI-2 – Gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek bij 128 patienten kort na het bereiken van euthyreoidie

Quetelet-index kg x 10/m ²	n=55	245 ± 32
polsfrequentie slagen/min	n=53	79 ± 14
polsdruk mmHg	n=27	67 ± 24
^{131}I -opneming in de schildklier		
na 3 uur	n=106	19.3 ± 6.3
% na 24 uur	n=97	38.7 ± 12.6
^{131}I -activiteit in het plasma		
na 24 uur	n=84	0.56 ± 0.47
%/1 na 48 uur	n=78	0.62 ± 0.57
PBI μmol/l	n=44	0.44 ± 0.14
thyroxine μg/100 ml	n=46	8.1 ± 2.7
cholesterol mmol/l	n=50	7.5 ± 1.5

Quetelet-index. De Quetelet-index kon bij 55 patienten worden berekend. Zevenentwintig procent van de patienten had een Quetelet-index lager dan 225, 5% lager dan 200.

Polsfrequentie. Vijf procent van de patienten had een polsfrequentie groter dan 100 slagen per minuut. Eén patient had een polsfrequentie boven 120 slagen per minuut (128). Twaalf procent van de patienten had boezemfibrilleren.

Polsdruk. Zevenenzestig procent van de patienten had een polsdruk gelijk aan of groter dan 60 mmHg, 22% gelijk aan of groter dan 80 mmHg.

Grootte van de schildklier. Bij 33 patienten waren de notities in de patientenstatus van dien aard dat indeling van de schildklier grootte in graden (zie paragraaf 2 van het tweede hoofdstuk) mogelijk was. Drieëndertig procent van de patienten had een schildkliervergroting graad II, 37% graad I en bij 30% van de patienten was de schildklier niet palpabel.

Opneming van een speurdosis ^{131}I . Zoals eerder werd vermeld, was bij allen de ^{131}I -opneming na 3 uur kleiner dan 30%. De ^{131}I -opneming na 24 uur was bij 3% van de patienten groter dan 59%. Bij alle patienten was de opneming van ^{131}I na 24 uur groter dan na 3 uur. De ^{131}I -activiteit in het plasma was bij 66% van de patienten na 48 uur hoger dan na 24 uur. Deze patienten hadden dus nog steeds oplopende plasma-waarden.

PBI-waarde. Veertien procent van de patienten had een waarde gelijk aan of hoger dan de bovengrens voor normalen ($0.60 \mu\text{mol/l}$). Eén patient had een waarde lager dan de ondergrens voor normalen ($0.25 \mu\text{mol/l}$).

Thyroxine-spiegel. Dertien procent van de patienten had een waarde hoger dan de bovengrens voor normalen ($11.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Elf procent had een waarde lager dan de ondergrens voor normalen ($4.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Cholesterolgehalte. Tweeëndertig procent van de patienten had een waarde lager dan de eerder opgegeven ondergrens voor normalen (4.7 mmol/l).

In tabel VI-3 wordt de frequentie van (van normaal) afwijkende gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek bij de start van het schema van behandeling (3-uurs ^{131}I -opneming na 3 uur > 30%) vergeleken met de frequentie daarvan kort na het beeindigen van het schema van behandeling. De kort na het beeindigen van de behandeling verzamelde gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek zoals Quetelet-index, polsfrequentie, PBI-waarde, thyroxine-spiegel en cholesterolgehalte lagen bij een groot percentage van de patienten in de range voor normalen. Voor de start van de behandeling lagen bijna alle waarnemingen buiten de

*Tabel VI-3 – Vergelijking van het percentage van normaal afwijkende waarnemingen bij een verhoogde ($\geq 30\%$) 3-uurs ^{131}I -opneming voor de start van het schema van behandeling met die bij een normale 3-uurs ^{131}I -opneming ($< 30\%$) na het beëindigen van het schema van behandeling**

		^{131}I -opneming in de schildklier na 3 uur	
		$\geq 30\%$	$< 30\%$
Quetelet-index $\text{kg} \times 10/\text{m}^2$	≤ 225	56%	27%
polsfrequentie slagen/min	≥ 100	63%	5%
grootte schildklier graad	$\geq \text{II}$	73%	33%
^{131}I -activiteit in het plasma na 48 uur $>$ na 24 uur		96%	66%
PBI $\mu\text{mol/l}$	≥ 0.60	94%	14%
thyroxine $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	≥ 11.5	98%	13%
cholesterol mmol/l	≤ 4.7	68%	32%

* Zie voor aantallen waarnemingen de tabellen III-1, -2, -6 en VI-2.

range voor normalen (zie ook het derde hoofdstuk, tabel III-7). Het feit dat bij een 3-uurs ^{131}I -opneming groter dan 30% bij de grote meerderheid van de patiënten ook andere aanwijzingen werden gevonden die wezen op het bestaan van hyperthyreoïdie en het feit dat bij een 3-uurs ^{131}I -opneming lager dan 30% vrijwel steeds aanwijzingen werden gevonden die wezen in de richting van euthyreoïdie, wijst er op dat de

— arbitrair gekozen — grens van 30% niet te willekeurig was om de kans op het bestaan van euthyreoidie na staken van de behandeling voldoende betrouwbaar te kunnen peilen.

§ 8. Samenvatting

Na een 1e therapeutische dosis ^{131}I werden 49 van de 164 patiënten euthyreoot. Na de 2e dosis ^{131}I kon bij 35 van de 94 patiënten geconcludeerd worden tot het bestaan van euthyreoidie. Na de 3e dosis ^{131}I werden 19 van de 47 patiënten euthyreoot. Na de 3e dosis ^{131}I waren in totaal nog 28 patiënten hyperthyreoot. Vijfentwintig patiënten uit deze groep werden met een 4e en eventueel volgende doses behandeld en bereikten euthyreoidie. In totaal werden dus 128 patiënten euthyreoot na behandeling volgens protocol. Binnen deze groep was de cumulatieve incidentie van euthyreoidie na de 1e dosis 38% na ten hoogste 2 doses steeg dit percentage tot 66%. In totaal was 80% van de volgens protocol behandelde patiënten euthyreoot geworden na 1 tot 3 doses ^{131}I . Slechts bij 20% van de patiënten was toediening van meer dan 8 mCi ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken. De mediane dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken was in de totale groep die volgens protocol werden behandeld 3.9 mCi, terwijl de mediane duur van de behandeling met thyreostatica 1.7 jaar was.

Het spreekt voor zich dat nog zal moeten worden nagegaan of de groep patiënten, die volgens de strikte normen van ons schema van behandeling als uitvallers moesten worden geclassificeerd, een groep vormen die te onderscheiden was van de groep waarvan het resultaat van behandeling volgens onze normen legitiem was te beoordelen. Vooruitlopend op een bespreking hiervan in het zevende hoofdstuk wordt reeds nu vermeld dat verschillen die het gevolg kunnen zijn van selectie niet werden gevonden. Daarom is de hierboven vermelde opgave van incidentie van euthyreoidie geldig voor de totale populatie. Opmerkelijk was de bevinding dat het beloop van de waarden van opname van een speurdosis ^{131}I in de schildklier, telkens gemeten voor toediening van een volgende therapeutische dosis ^{131}I geen geleidelijke daling te zien gaf.

HET ZIEKTEBELOOP NA HET BEREIKEN VAN EUTHYREOIDIE: DE FOLLOW-UP

Zoals bleek uit figuur 1 van het zesde hoofdstuk werden 128 patienten (164 patienten minus 21 uitvallers na de eerste therapeutische dosis ^{131}I , 12 uitvallers na de tweede dosis ^{131}I en 3 uitvallers na de derde dosis ^{131}I) volgens schema met radioactief jodium behandeld en bereikten euthyreoidie. In de daarop volgende periode werd de 'schildklierstatus' van de patient met regelmatige tussenpozen gecontroleerd. De duur van de follow-up varieerde van 0.5 tot 9.5 jaar (mediaan 2.3 jaar). Gedurende deze duur van follow-up werd bij 16 patienten een recidief van hyperthyreoidie vastgesteld. Vijf patienten werden hypothyreoot.

§ 1. Het optreden van een recidief van hyperthyreoidie

Bij het stellen van de diagnose recidief van hyperthyreoidie werd, behalve op algemeen bekende klinische symptomen en verschijnselen, gelet op de opneming van een speurdosis ^{131}I in de schildklier en op gegevens van bepalingen in het bloed zoals de PBI-waarde, de thyroxine-spiegel en het cholesterolgehalte.

Hieronder volgen een aantal gegevens van 16 patienten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoidie kregen. Deze gegevens bleken eerder indicatief voor het bestaan van hyperthyreoidie (zie het derde hoofdstuk tabel III-7). Zij dateren van onderzoek dat werd verricht kort voor het starten van de behandeling van het recidief van hyperthyreoidie. In de tabellen VII-1 en -2 zijn deze gegevens bijeengezet.

Geslachtsverdeling. De verhouding tussen het aantal mannelijke en het aantal vrouwelijke patienten was ongeveer 1:4.

Tabel VII-1 – Gegevens van klinisch onderzoek ten tijde van een recidief van hyperthyreoidie bij 16 patienten die een recidief van hyperthyreoidie kregen na het beëindigen van het schema van behandeling

patient no	geslacht	leeftijd*** jaar	behandeling voor de start van het pro- tocol	diagnose Graves (G) multinodu- lair struma (M)	Quetelet- index kg x 10/m ²	polsfre- quentie slagen/ minuut	pols- druk mmHg	groot- te schild- klier bij pal- patie graad
1	m	36	geen	G	—	84	—	I
2	v	52	geen	G	183	120	—	II
3	v	22	geen	G	—	92	70	II
4	v	16	thyreostatica	G	213	—	—	II
5*	v	53	thyreostatica	G	—	—	—	—
6	v	60	thyreostatica	G	275	100	—	—
7	v	68	thyreostatica	G	190	104	90	II
8	v	48	geen	G	193	78	—	II
9	v	63	thyreostatica	M	221	102**	—	—
10	m	72	thyreostatica	M	205	100**	90	—
11	v	62	thyreostatica	M	261	80**	100	II
12	v	49	thyreostatica	G	263	90	50	I
13	v	80	thyreostatica	M	221	84**	165	—
14	v	51	geen	G	250	112**	—	—
15	m	61	geen	G	256	132**	75	III
16	v	70	geen	M	—	100	—	II

* deze patient werd in een ziekenhuis elders gecontroleerd Volgens eerder gemaakte afspraken worden gegevens dan niet in de tabellen opgenomen

** boezemfibrilleren

*** ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis ¹³¹I

Leeftijd. De gemiddelde leeftijd op het moment van toediening van de eerste therapeutische dosis ¹³¹I was 53.9 ± 17.4 jaar.

Behandeling voor de start van het protocol. Zeven patienten waren voor de start van het protocol niet behandeld wegens hyperthyreoidie. Negen patienten waren in het verleden met thyreostatica behandeld. Géén van deze 16 patienten die na het beëindigen van het behandelprogramma een recidief van hyperthyreoidie kregen was voor de start daarvan geopereerd aan de schildklier.

Diagnose. Bij 11 patienten was de diagnose ziekte van Graves gesteld, 5 patienten hadden een multinodulair struma. Ook binnen de groep van 16 patienten die later een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelden

Tabel VII-2 – Gegevens van laboratorium-onderzoek ten tijde van een recidief van hyperthyreoidie bij 16 patiënten die een recidief van hyperthyreoidie kregen na het beëindigen van het schema van behandeling

patient no	¹³¹ I-opneming na 3 uur %	PBI-waarde μ mol/l	thyroxine-spiegel μ g/100 ml	cholesterol-gehalte mmol/l
1	—	—	21.0	4.7
2	31	0.51	15.7	—
3	54	1.27	—	4.5
4	—	—	>20.0	3.5
5*	—	—	—	—
6	42	0.67	17.1	3.7
7	63	1.89	24.1	2.0
8	70	>0.75	>20.0	3.3
9	—	0.62	13.0	5.7
10	38	—	12.7	—
11	41	0.71	—	3.3
12	53	0.91	19.8	4.3
13	—	0.67	—	3.9
14	27	0.64	17.2	5.8
15	53	0.65	9.0	2.7
16	32	0.90	20.1	3.6

* deze patient werd in een ziekenhuis elders gecontroleerd. Volgens eerder gemaakte afspraken worden gegevens dan niet in de tabellen opgenomen.

gold dat de gemiddelde leeftijd van de patiënten met de ziekte van Graves (46.9 ± 16.1 jaar) lager was dan die van de patiënten met een multinodulair struma (69.4 ± 7.3 jaar). Dit verschil was significant ($p < 0.02$).

Quetelet-index. De Quetelet-index kon bij 12 patiënten worden berekend en was gemiddeld 228 ± 32 . Bij 58% van de patiënten was de Quetelet-index kleiner dan 225, bij 25% kleiner dan 200. Vóór de start van het protocol was de Quetelet-index in deze groep patiënten gemiddeld 211 ± 31 . Kort na het beëindigen van het schema van de behandeling, in een fase van euthyreoidie, was de Quetelet-index gemiddeld 245 ± 34 . Dertien van de 16 patiënten met een recidief van hyperthyreoidie waren vrouwen. Zoals in paragraaf 2 van het derde hoofdstuk werd beschreven was de Quetelet-index voor vrouwen met een leeftijd en lengte gelijk

aan het gemiddelde bij onze groep vrouwelijke patiënten 247. Hieruit blijkt dat de groep patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie kreeg kort na het beëindigen van de behandeling gemiddeld een normale Quetelet-index en dus voor de lengte een normaal gewicht had.

Polsfrequentie. De polsfrequentie was bij 14 patiënten genoteerd. Bij 8 patiënten was deze gelijk aan of groter dan 100 slagen per minuut, bij 2 patiënten gelijk aan of groter dan 120. Bij 6 patiënten bestond boezemfibrilleren. De gemiddelde leeftijd van de patiënten met boezemfibrilleren was 64.8 ± 10.0 jaar. Bij de overige 10 patiënten was de gemiddelde leeftijd 47.4 ± 18.0 jaar. Daarnaast was bij 4 van de 6 patiënten met boezemfibrilleren de diagnose multinodulair struma gesteld. De gemiddelde leeftijd van de 24 patiënten met een multinodulair struma die in de serie werden opgenomen bedroeg 60.3 ± 9.7 jaar. In paragraaf 2 van het derde hoofdstuk werd reeds beschreven dat boezemfibrilleren bij de groep patiënten met een multinodulair struma relatief vaker voorkwam dan bij de patiënten met de ziekte van Graves. Echter dit verschil was niet significant. De gegevens suggereren dat het vooral de oudere patiënten met een multinodulair struma zijn die tot boezemfibrilleren neigen. Helaas is het niet mogelijk om de bijdrage van de factor leeftijd en de factor diagnose te analyseren omdat het aantal waarnemingen daarvoor te klein is.

Polsdruk. De polsdruk was bij 7 patiënten te berekenen. De waarden varieerden van 50 tot 165 mmHg. Bij 6 patiënten was de polsdruk groter dan 60, bij 4 patiënten groter dan 80 mmHg.

Palpatie van de schildklier. Bij 10 van de 16 patiënten was de grootte van de schildklier genoteerd. Volgens de in paragraaf 2 van het derde hoofdstuk beschreven indeling werd bij 2 patiënten een schildkliervergroting graad I gevonden, zeven patiënten hadden een schildklier graad II en 1 patiënt had een fors struma.

Opneming van een speurdosis ^{131}I in de schildklier. Bij 10 van de 11 patiënten met een recidief van hyperthyreoidie bij wie een ^{131}I -opneming onderzoek werd verricht was de opneming na 3 uur groter dan 30%, bij 5 patiënten groter dan 50%.

PBI-waarde. Bij 11 van de 12 patiënten was de PBI-waarde hoger dan de bovengrens voor normalen ($0.60 \mu\text{mol/l}$), bij 2 patiënten groter dan $1.0 \mu\text{mol/l}$.

Thyroxine-spiegel. Bij 11 van de 12 patiënten bij wie een thyroxine-spiegel werd gemeten was deze groter dan $11.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, bij 5 patiënten groter dan $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

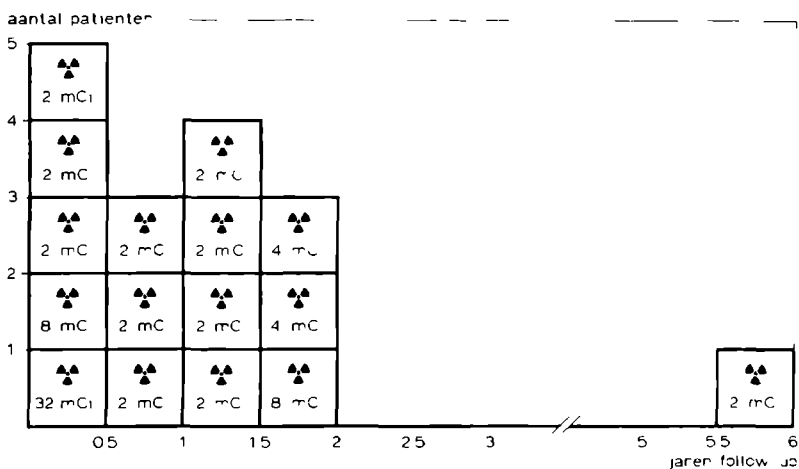
Cholesterol-gehalte. Bij 13 patiënten werd een cholesterolgehalte in het serum bepaald. Bij 11 patiënten was dit gelijk aan of kleiner dan de

ondergrens voor normalen (4.7 mmol/l), bij 8 patiënten lager dan 4.0 mmol/l.

Eén patiënt (in de tabellen patiënt no. 5) werd door een vroegere medewerker van deze kliniek in een ziekenhuis elders gecontroleerd. Volgens de daar ter plaatse geldende normale waarden was er sprake van verhoogde concentraties schildklierhormoon in het bloed.

Op basis van bovengenoemde gegevens werd bij 16 patiënten een recidief van hyperthyreoidie vastgesteld. De behandeling hiervan bestond bij 5 patiënten uit thyreostatica, bij 10 patiënten uit een combinatie van thyreostatica en ^{131}I en 1 patiënt werd geopereerd.

Het interval tussen de datum waarop volgens de gestelde criteria euthyreoidie was vastgesteld en de datum van de start van de behandeling wegens recidief van hyperthyreoidie varieerde van 2 maanden tot 5 jaar en 6 maanden (mediaan 11 maanden). De relatie tussen het interval – datum euthyreoidie tot datum start behandeling wegens recidief van hyperthyreoidie – en de in het schema toegediende dosis ^{131}I is voor de individuele patiënt weergegeven in figuur VII-1. Bij 8 van de 16 patiënten trad het recidief van hyperthyreoidie op binnen 1 jaar na het beëindigen van het schema van behandeling en bij 15 patiënten binnen 2 jaar. Er lijkt geen duidelijke relatie te zijn tussen de hoogte van de toegediende dosis en het interval tussen het beëindigen van het schema van behandeling en het optreden van een recidief van hyperthyreoidie.



Figuur VII-1 – Relatie tussen het interval – datum euthyreoidie tot datum start behandeling wegens recidief – en de in het schema van behandeling toegediende therapeutische dosis ^{131}I

§ 2. De relatie tussen het tijdstip van optreden van het recidief van hyperthyreoïdie, de binnen het schema van behandeling toegediende dosis ^{131}I en de duur van het schema

Bij 11 van de 16 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoïdie kregen was euthyreoidie bereikt na toediening van 2 mCi ^{131}I (tabel VII-3). Twee patiënten waren behandeld met 4 mCi, 2 patiënten met 8 mCi en aan 1 patiënt was in totaal 32 mCi ^{131}I toegediend. Een recidief van hyperthyreoïdie trad significant vaker op bij patiënten die euthyreoot waren geworden na 2 mCi dan bij patiënten die meer dan 2 mCi nodig hadden om euthyreoidie te bereiken ($p < 0.02$). De duur van de behandeling met thyreostatica binnen het protocol varieerde van 5 maanden tot 5.5 jaar (mediaan 12 maanden) en was significant korter bij de 11 patiënten die euthyreoot waren geworden na 2 mCi dan bij de 5 patiënten die meer dan 2 mCi nodig hadden om euthyreoidie te bereiken. Dit ligt voor de hand aangezien de duur van toediening van thyreostatica afhankelijk was van het aantal doses ^{131}I en dus ook van de totaal toegediende dosis ^{131}I . De duur van de ziekte, gedefinieerd als het interval tussen de datum waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie was gesteld en de datum waarop euthyreoidie werd bereikt, varieerde van 13 maanden tot 10 jaar en 7 maanden. Dit interval was in de groep patiënten die euthyreoot was geworden na 2 mCi niet significant verschillend van dat in de groep patiënten die meer dan 2 mCi nodig had gehad om euthyreoot te worden. Ook het interval tussen de datum van euthyreoidie en het moment waarop de behandeling van het recidief van hyperthyreoïdie werd gestart, was in de groep patiënten die euthyreoot werd na 2 mCi niet significant verschillend van dat in de groep patiënten die meer dan 2 mCi nodig had om euthyreoidie te bereiken. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie werd gesteld en het moment waarop, na het beëindigen van het protocol, de behandeling van het recidief van hyperthyreoïdie werd gestart, varieerde van 2 jaar tot ruim 16 jaar (mediaan 3 jaar en 10 maanden).

De duur van de toediening van thyreostatica binnen het protocol bleek niet gecorreleerd te zijn met het interval tussen de datum van euthyreoidie en de start van de behandeling wegens recidief van hyperthyreoïdie. Ook was er geen correlatie tussen de ziekteduur (interval 1e diagnose hyperthyreoïdie tot datum euthyreoidie) en het interval tussen de datum van euthyreoidie en de start van de behandeling wegens recidief van hyperthyreoïdie.

Tabel VII-3 – Gegevens met betrekking tot de uitgevoerde behandeling bij 16 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoidie kregen

patient no	dosis ¹³¹ I toegevend	duur toediening thyreostatica in het protocol	interval 1e diag- nose hyperthy- reoidie tot da- tum euthyreoi- die	interval datum euthyreoidie tot start behandeling wegens recidief van hyperthy- reoidie
	mCi	maanden	maanden	maanden
1	2	19	21	3
2	2	16	17	14
3	2	13	13	18
4	2	21	49	8
5	2	7	127	66
6	2	6	36	10
7	2	6	123	7
8	2	25	25	14
9	2	12	59	14
10	2	5	39	6
11	2	6	72	5
12	4	17	38	10
13	4	12	71	18
14	8	25	25	19
15	8	28	29	2
16	32	66	66	2

§ 3. Vergelijking van de gegevens van de patiënten die na beëindiging van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoidie kregen met die van patiënten die gedurende de follow-up euthyreoot bleven

Ten einde na te gaan of de groep patiënten, die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelde, wat betreft gegevens die waren verzameld vóór de start van het behandelingschema te onderscheiden was van de groep patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleef, zijn een aantal gegevens van beide groepen patiënten in de tabellen VII-4 en -5 bijeengezet. De gemiddelde leeftijd bleek in de groep patiënten die later een recidief ontwikkelde

Tabel VII-4 – Vergelijking van enkele klinische gegevens en gegevens betreffende de behandeling vóór de start van het protocol van 16 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoïdie kregen met die van 107 patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up

	recidief n=16	euthyreoidie n=107
geslacht m/v	3/13	15/92
leeftijd bij toediening 1e dosis ¹³¹ I jaar	53.9 ± 17.4	48.4 ± 14.9
behandeling met thyreos- tatica en/of operatie voor de start van het protocol n	9	42
diagnose		
– Graves	11	96
– multinodulair struma n	5	11
interval 1e diagnose hyperthyreoïdie tot start behandel-schema jaar	1.8* (0–10.0)	0.1* (0–23.9)

* mediaan
(spreiding)

iets hoger. Dit kan worden verklaard door het feit dat in de recidief-groep relatief meer patiënten met een multinodulair struma voorkwamen. Zoals in het vijfde hoofdstuk werd besproken waren patiënten met een multinodulair struma significant ouder dan patiënten met de ziekte van Graves. In de recidief-groep waren relatief meer patiënten in het verleden – dat wil zeggen vóór de start van het behandel-schema – al behandeld dan in de groep die euthyreoot bleef gedurende follow-up. Dit verschil was echter niet significant. Opvallend was dat geen van de

Tabel VII-5 – Vergelijking van gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek verricht voor de start van het schema van behandeling van 16 patiënten die een recidief van hyperthyreoidie kregen na het beëindigen van het schema van behandeling met die van 107 patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up

	recidief n=16		euthyreoidie n=107
Quetelet-index kg x 10/m ²	211 ± 31 n=11	n.s.	221 ± 34 n=67
polsfrequentie slagen/minuut	111 ± 24 n=6	n.s.	104 ± 20 n=49
polsdruk mmHg	96 ± 34 n=8	n.s.	83 ± 21 n=43
¹³¹I-opneming in de schildklier			
na 3 uur	49.1 ± 15.7	n.s.	51.2 ± 13.3
% na 24 uur	59.9 ± 11.1	p < 0.05	65.0 ± 9.0
¹³¹I-activiteit in het plasma			
na 24 uur	0.61 ± 0.42	n.s.	0.54 ± 0.42
%/1 na 48 uur	0.97 ± 0.72	n.s.	0.88 ± 0.66
schildklier grootte op de scan cm ²	30.6 ± 11.7 n=12	n.s.	28.3 ± 12.1 n=82
PBI µmol/l	0.93 ± 0.34 n=15	n.s.	0.87 ± 0.25 n=76
thyroxine µg/100 ml	18.5 ± 3.6 n=3*	n.s.	17.2 ± 2.8 n=13**
cholesterol mmol/l	4.4 ± 0.6 n=6	n.s.	4.3 ± 0.9 n=48

* Bij 1 andere patiënt werd als uitslag afgegeven > 20 µg/100 ml

** Bij 12 andere patiënten werd als uitslag afgegeven > 20 µg/100 ml

patienten die later een recidief ontwikkelden in het verleden aan de schildklier was geopereerd. Tabel VII-4 laat zien dat het aantal patiënten met een multinodulair struma in de recidief-groep relatief groter was dan in de groep patiënten die euthyreoot bleef gedurende follow-up. Ook dit verschil was niet significant. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie was gesteld en de datum van start van het behandelingschema was evenmin significant verschillend tussen beide groepen patiënten.

Wat betreft gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek (tabel VII-5) waren er geen significante verschillen tussen beide groepen patiënten, behoudens een iets lagere 24-uurs ^{131}I -opneming bij de groep patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelde. Hierbij kan het volgende worden overwogen. Zoals eerder beschreven kwamen in de recidief-groep relatief wat meer patiënten voor met een multinodulair struma. In het vijfde hoofdstuk werd beschreven dat patiënten met een multinodulair struma gemiddeld wat lagere waarden van ^{131}I -opneming in de schildklier hadden dan patiënten met de ziekte van Graves (zie ook tabel V-3). Ook de leeftijd van de patiënten in de recidief-groep was gemiddeld iets hoger dan die in de groep patiënten die euthyreoot bleef gedurende follow-up. Nu gold met name in de groep patiënten met een multinodulair struma dat er een negatieve correlatie bestond tussen de leeftijd en de ^{131}I -opneming in de schildklier 24 uur na toediening van de speurdosis ($r = -0.38$, $n = 23$, $p < 0.05$). Helaas is het aantal patiënten te gering om middels statistische bewerking na te gaan in hoeverre de leeftijd of de diagnose of beide hebben bijgedragen tot de lagere waarden van ^{131}I -opneming na 24 uur in de groep patiënten die na het beëindigen van de behandeling een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelde.

§ 4. Vergelijking van de behandeling binnen het protocol van patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelden met die van patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up

Uit tabel VII-6 blijkt dat patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie kregen vaker euthyreoot waren geworden na een relatief lage dosis ^{131}I van 2 mCi ($p < 0.05$). Dit impliceert dat patiënten die euthyreoot bleven gedurende de follow-up vaker een dosis ^{131}I groter dan 2 mCi nodig hadden om euthyreoot te worden dan de groep patiënten die later een recidief kreeg. Dit gegeven verklaart ook waarom de duur

Tabel VII-6 – Vergelijking van gegevens betreffende het schema van behandeling van 16 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoïdie kregen met die van 107 patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up

	recidief n=16		euthyreoidie n=107
¹³¹ I toegediend			
2 mCi	n=11		n=38
		p < 0.05	
4 mCi	n= 2		n=30
6-8 mCi	n= 2		n=16
≥10 mCi	n= 1		n=23
duur toediening thyreostatica binnen het schema van behandeling jaar	1.0* (0.5 – 5.5)	p < 0.02	1.9* (0.1 – 10.2)
interval 1e diagnose hyper- thyreoïdie tot datum euthyreoidie jaar	3.2* (1.1 – 10.6)	n.s.	3.0* (0.5 – 26.2)

* mediaan
(spreiding)

van de toediening van thyreostatica binnen het schema van behandeling tussen beide groepen patiënten verschillend was ($p < 0.02$). Immers de duur van toediening van thyreostatica binnen het schema van behandeling was afhankelijk van het aantal doses ¹³¹I en dus ook van de totale dosis ¹³¹I die nodig was om euthyreoidie te bereiken. De totale duur van de ziekte, gerekend vanaf het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoïdie was gesteld tot de datum waarop euthyreoidie werd bereikt, was bij de patiënten die later een recidief kregen niet significant verschillend van die bij de patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleven.

§ 5. Vergelijking van gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek van patiënten die later een recidief van hyperthyreoïdie kregen met die van patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up

In tabel VII-7 zijn zowel voor de patiënten die een recidief van hyperthyreoïdie ontwikkelden als voor de patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up de uitslagen van het ^{131}I -opneming onderzoek, verricht kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, bijeengezet. Daarbij is ook het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data opgegeven. Zoals eerder in paragraaf 3 van dit hoofdstuk werd beschreven was de ^{131}I -opneming in de schildklier na 24 uur significant lager in de recidief-groep dan in de groep patiënten die euthyreoot bleef gedurende follow-up ($p < 0.05$). Bij de eerstgenoemde groep

Tabel VII-7 – Vergelijking van de gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek vóór toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, met daarbij het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data, van 16 patiënten die een recidief hyperthyreoïdie kregen met die van 107 patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleven

^{131}I -opneming in de schildklier	recidief n=16		euthyreoidie n=107
1. vóór 1e dosis ^{131}I			
na 3 uur	49.1 ± 15.7	n.s.	51.2 ± 13.3
% na 24 uur	59.9 ± 11.1	p < 0.05	65.0 ± 9.0
2. op datum euthyreoidie			
na 3 uur	21.1 ± 5.1 n=14	n.s.	19.0 ± 6.5 n=90
% na 24 uur	43.6 ± 8.5 n=13	n.s.	38.1 ± 12.9 n=82
3. verschil 1–2			
Δ na 3 uur	28.3 ± 16.1	n.s.	32.6 ± 15.5
% Δ na 24 uur	16.2 ± 13.4	p < 0.05	27.5 ± 16.6

patiënten, met de lagere uitgangswaarden, was de daling van de ^{131}I -opneming na 24 uur significant geringer dan in de groep patiënten die euthyreoot bleef gedurende follow-up. De tabel laat ook zien dat beide groepen patiënten wat betreft schildklierfunctie, bepaald via meting van de ^{131}I -opneming in de schildklier, op het moment waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, niet significant verschilden.

§ 6. Het optreden van hypothyreoidie

Bij 5 patiënten werd gedurende de periode van follow-up een hypothyreoidie vastgesteld. Bij het stellen van de diagnose hypothyreoidie werd, behalve op algemeen bekende klinische symptomen en verschijnselen, gelet op gegevens van laboratorium-bepalingen. Hieronder volgen voor de 5 patiënten die gedurende de follow-up hypothyreoot werden een aantal gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek (zie de tabellen VII-8 en -9). Deze gegevens dateren van onderzoek dat werd verricht kort voor de start van de substitutie-therapie met schildklierhormoon.

Geslachtsverdeling. Twee van de 5 patiënten waren mannen, 3 waren vrouwen.

Leeftijd. De gemiddelde leeftijd, ten tijde van het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I was 50.4 ± 4.7 jaar.

Behandeling voor de start van het protocol. Eén patiënt was voor de start van het protocol niet behandeld, 2 patiënten waren met thyreostatica behandeld en 2 patiënten waren in het verleden geopereerd aan de schildklier.

Diagnose. Bij 4 patiënten was de diagnose ziekte van Graves gesteld, 1 patiënt had een multinodulair struma.

Quetelet-index. De Quetelet-index, berekend uit een gewicht gemeten kort voor de start van de behandeling met schildklierhormoon was gemiddeld 278 ± 30 . Bij alle patiënten was de Quetelet-index groter dan 250. Vóór de start van het protocol bedroeg de Quetelet-index bij deze groep patiënten gemiddeld 226 ± 44 . De Quetelet-index berekend met behulp van een lichaamsgewicht gemeten op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd was gemiddeld 270 ± 26 . Bij 4 van de 5 patiënten was de Quetelet-index lager dan 264. Eén patiënt had op de datum van euthyreoidie een Quetelet-index van 313. Vóór de start van de behandeling, dus in de hyperthyreote fase, had deze patiënt reeds een opvallend hoge Quetelet-index: 284. De Quetelet-index op het moment van euthyreoidie van de patiënten die later een hypothyreoidie ontwikkelden verschild niet significant van die van de patiënten die

Tabel VII-8 – Gegevens van klinisch onderzoek ten tijde van hypothyreoidie bij 5 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling hypothyreoot werden

patient no	geslacht	leeftijd*	behandeling voor de start van het pro- tocol	diagnose Graves (G) multinodulair struma (M)	Quetelet- index	polsfre- quentie	grootte van de schild- klier
	m/v	jaar			kg x 10/m ²	slagen/ minuut	graad
1	m	46	thyreostatica	G	326	80	–
2	v	45	operatie	G	286	72	0
3	m	56	geen	G	252	70	1
4	v	52	operatie	G	263	76	–
5	v	53	thyreostatica	M	261	60	1

* Ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis ¹³¹I

later een recidief van hyperthyreoidie kregen en ook niet van die van de patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleven.

Polsfrequentie. De polsfrequentie was bij alle patiënten lager dan of gelijk aan 80 slagen per minuut.

Palpatie van de schildklier. Bij 2 patiënten waren de notities in de patiëntenstatus te summier. Eén van deze patiënten was tevoren geopereerd aan de schildklier. Bij 1 patiënt was de schildklier niet palpabel, ook deze patiënt was in het verleden geopereerd aan de schildklier. Bij de 2 overige patiënten was de schildklier wel palpabel maar niet zichtbaar vergroot. Deze patiënten waren voor de start van het protocol met thyreostatica behandeld.

Thyroxine-spiegel. Bij alle 5 patiënten was een thyroxine-spiegel gemeten, deze was lager dan de ondergrens voor normalen (4.5 µg/100 ml).

TSH-spiegel. De TSH-spiegel was sterk verhoogd (bovengrens voor normalen 8.6 µU/l).

Cholesterol-gehalte. Het cholesterolgehalte was hoger dan de bovengrens voor normalen (7.3 mmol/l).

Bij 1 patiënt (in de tabellen patiënt no. 3) was een ¹³¹I-opneming onderzoek verricht en was een PBI-waarde bepaald. De ¹³¹I-opneming in de schildklier na 3 uur was laag: 11%. De PBI-waarde was verlaagd: 0.10 µmol/l.

Zoals blijkt uit tabel VII-10 ontwikkelden 3 patiënten een hypothy-

Tabel VII-9 – Gegevens van laboratorium-onderzoek, verricht kort voor de start van de substitutie-therapie, bij 5 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling hypothyreoot werden

patiënt no	thyroxine $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	TSH $\mu\text{U}/1$	cholesterol $\text{mmol}/1$
1	1.0	43	8.2
2	<0.5	52	8.7
3	4.0	31	9.5
4	3.9	—	—
5	2.2	43	7.6

reoidie geruime tijd na toediening van 2 maal 2 mCi ^{131}I . Eén patiënt had in totaal 8 mCi ^{131}I gehad (2-2-4 mCi) en één patiënt was euthyreoot geworden na toediening van in totaal 16 mCi ^{131}I (2-2-4-8). De duur van de toediening van thyreostatica binnen het behandelingschema varieerde van 13 tot 22 maanden. De ziekteduur, gedefinieerd als het interval tussen de datum waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie was gesteld en de datum waarop, na behandeling volgens schema, euthyreoidie was vastgesteld, varieerde van 20 maanden tot ruim 20 jaar. Het interval tussen de datum waarop volgens de gestelde criteria

Tabel VII-10 – Gegevens met betrekking tot de uitgevoerde behandeling binnen het protocol van 5 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling hypothyreoot werden

patient no	dosis ^{131}I toegediend mCi	duur toediening thyreostatica in het protocol maanden	interval 1e diagnose hyperthyreoidie tot datum euthyreoidie maanden	interval datum euthyreoidie tot start substitutie- therapie wegens hypothyreoidie maanden
1	4	13	44	36
2	4	17	137	31
3	4	19	20	81
4	8	19	241	4
5	16	22	77	11

euthyreoidie was vastgesteld en de datum waarop behandeling wegens hypothyreoidie werd gestart varieerde van 4 maanden tot 6 jaar en 9 maanden (zie tabel VII-10). Na een hoge dosis ^{131}I trad bij 2 patiënten een hypothyreoidie relatief snel, dat wil zeggen binnen 1 jaar, op. Na een relatief lage dosis ^{131}I trad hypothyreoidie op na 2.5, 3 en 6.7 jaar. Het valt op dat 1 patiënt pas 6.7 jaar na beëindiging van het behandel-schema hypothyreoot werd. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie werd gesteld en de datum waarop gestart werd met substitutie-therapie wegens hypothyreoidie varieerde van bijna 7 tot ruim 20 jaar.

**§ 7. Vergelijking van gegevens verkregen voor de start van de
behandeling en gegevens betreffende de behandeling van
patiënten die na beëindiging van het schema van
behandeling hypothyreoot werden met die van
patiënten die gedurende follow-up euthyreoot
bleven**

In de tabellen VII-11, -12, -13 en -14 worden op vergelijkbare wijze als eerder voor de patiënten die een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelden, de gegevens van de patiënten die na het beëindigen van de behandeling hypothyreoot werden vergeleken met die van 107 patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleven. Op voorhand wordt opgemerkt, dat vergelijking van de gegevens van 5 patiënten die hypothyreoot werden met die van 107 patiënten die euthyreoot bleven en met die van 16 patiënten die een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelden, bij statistische bewerking tot weinig spectaculaire resultaten zal leiden. In de tabellen VII-11 en -12 worden gegevens vergeleken die waren verkregen voor de start van het behandel-schema. De geslachtsverdeling was niet verschillend. Ook de leeftijd ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I was in beide groepen patiënten ongeveer gelijk. De verhouding tussen het aantal patiënten dat voor de start van het protocol niet was behandeld en het aantal patiënten dat in het verleden met thyreostatica en/of operatie was behandeld was evenmin verschillend tussen beide groepen patiënten. Zulks gold eveneens voor de verhouding tussen het aantal patiënten met de ziekte van Graves en het aantal patiënten met een multinodulair struma. Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie werd gesteld en de start van het behandel-schema verschilde evenmin duidelijk. De

Tabel VII-11 – Vergelijking van enkele klinische gegevens en gegevens betreffende de behandeling vóór de start van het protocol van 5 patiënten, die na beëindigen van het schema van behandeling hypothyreoot werden met die van 107 patiënten, die euthyreoot bleven gedurende follow-up

	hypothyreoidie n=5	euthyreoidie n=107
geslacht m/v	2/3	15/92
leeftijd bij toediening 1e dosis ¹³¹ I jaar	50.4 ± 4.7	48.4 ± 14.9
behandeling met thyro- statica en/of operatie vóór de start van het protocol n	4	42
diagnose		
– Graves	4	96
– multinodulair struma	1	11
interval 1e diagnose hyper- thyreoidie tot start behan- delschema jaar	4.6* (0.1 – 18.4)	0.1* (0 – 23.9)

* mediaan
(spreiding)

gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, verricht voor de start van het protocol, lieten geen opvallende verschillen tussen beide groepen patiënten zien. De grootte van de schildklierfiguur op de scan was in de hypothyreoidie-groep gemiddeld $18.0 \pm 3.6 \text{ cm}^2$ (n=3) en in de groep patiënten die euthyreoot bleef gemiddeld $28.4 \pm 12.1 \text{ cm}^2$. Hierbij moet worden opgemerkt dat 1 van de 3 patiënten uit de hypothyreoidiegroep bij wie een scan verricht was, in het verleden was geopereerd (schildklieroppervlak op de scan: 15 cm^2).

Tabel VII-12 – Gegevens van klinisch- en laboratorium-onderzoek verricht voor de start van het schema van behandeling van 5 patienten, die na het beëindigen van het schema van behandeling hypothyreoot werden met die van 107 patienten, die euthyreoot bleven gedurende follow-up

	hypothyreoidie n=5	euthyreoidie n=107
Quetelet-index kg x 10/m ²	226 ± 44 n=4	221 ± 34 n=67
polsfrequentie slagen/minuut	104 ± 11 n=4	104 ± 20 n=49
¹³¹ I-opneming in de schildklier		
na 3 uur	60.2 ± 6.7	51.2 ± 13.2
% na 24 uur	71.6 ± 9.7	65.0 ± 9.0
¹³¹ I-activiteit in het plasma		
na 24 uur	0.53 ± 0.27	0.54 ± 0.42
%/l na 48 uur	1.03 ± 0.41	0.88 ± 0.66
PBI μmol/l	0.72 ± 0.08 n=5	0.87 ± 0.25 n=76

De gegevens betreffende de behandeling binnen het protocol (tabel VII-13) waren niet duidelijk verschillend tussen de groep patienten die hypothyreoot werd en de groep patienten die euthyreoot bleef gedurende follow-up. Opvallend was dat geen van de patienten die euthyreoot geworden was na 2 mCi gedurende follow-up hypothyreoot werd. In tabel VII-14 zijn de gegevens van het ¹³¹I-opneming onderzoek, verricht voor toediening van de 1e therapeutische dosis ¹³¹I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, voor beide groepen patienten bijeengezet. Ook is het berekende verschil tussen de uitkomsten van beide data opgegeven. De behandeling had bij de groep patienten die later hypothyreoot werd niet tot een grotere daling van de ¹³¹I-opneming in de schildklier geleid dan bij de groep patienten die euthyreoot bleef gedurende follow-up.

Tabel VII-13 – Vergelijking van gegevens betreffende het schema van behandeling van 5 patiënten, die na het beëindigen van het schema van behandeling hypothyreoot werden met die van 107 patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up

	hypothyreoidie n=5	euthyreoidie n=107
¹³¹ I toegediend		
2 mCi	n=0	n=38
4 mCi	n=3	n=30
6-8 mCi	n=1	n=16
≥10 mCi	n=1	n=23
duur toediening thyreostatica binnen het schema van behandeling	1.3* (0.9 – 1.9)	1.9* (0.1 – 10.2)
jaar		
interval 1e diagnose hyperthyreoidie tot datum euthyreoidie	6.4* (1.7 – 20.1)	3.0* (0.5 – 26.2)
jaar		

* mediaan
(spreiding)

§ 8. Vergelijking van de gegevens van de patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoidie kregen met die van patiënten die gedurende follow-up hypothyreoot werden

In de tabellen VII-15 en -16 worden gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek verricht voor de start van het behandelingschema en gegevens betreffende de behandeling van 16 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoidie kregen vergeleken met die van 5 patiënten die gedurende follow-up hypothyreoot werden. De diagnose ziekte van Graves of multinodulair struma kwam niet significant vaker voor in de ene dan in de andere groep. Ditzelfde gold voor de aard van de behandeling voor de start van het protocol. De Quetelet-indices en de PBI-waarden, verkregen voor de start

Tabel VII-14 – Vergelijking van de gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek verricht vóór toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, met daarbij het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data, van 5 patiënten, die na het beëindigen van het schema van behandeling hypothyreoot werden, met die van 107 patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleven

^{131}I -opneming in de schildklier	hypothyreoidie n=5	euthyreoidie n=107
1. vóór 1e dosis ^{131}I		
na 3 uur	60.2 ± 6.6	51.2 ± 13.3
% na 24 uur	71.6 ± 9.7	65.0 ± 9.0
2. op datum euthyreoidie		
na 3 uur	16.5 ± 7.8 n=2	19.0 ± 6.5 n=90
% na 24 uur	30.5 ± 17.7 n=2	38.1 ± 12.9 n=82
3. verschil 1 – 2		
Δ na 3 uur	48.5 ± 6.4	32.6 ± 15.5
% Δ na 24 uur	38.5 ± 24.7	27.5 ± 16.6

van het protocol wezen niet op een verschil in mate van hyperthyreoidie tussen beide groepen patiënten. Vergelijking van de waarden van ^{131}I -opneming in de schildklier, verricht kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I , toonde een significant hogere gemiddelde waarde na 24 uur in de groep patiënten die later hypothyreoot werd ($p < 0.05$). Op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd leverde dit onderzoek geen significant verschillende waarden op. Wat betreft de behandeling binnen het protocol wordt signaleerd dat de dosis ^{131}I die was toegediend in de groep patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelde significant lager was dan in de groep patiënten die later hypothyreoot werd ($p < 0.05$). Voorts werd voor beide groepen patiënten berekend hoeveel μCi omgerekend naar de duur van het behandelingschema, per dag werd toegediend. Deze grootte was niet verschillend tussen beide groepen. Dit wijst er op dat de patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie kregen niet sneller

Tabel VII-15 – Vergelijking van gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek van 16 patienten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoidie kregen met die van 5 patienten die gedurende follow-up hypothyreoot werden

	recidief n=16	hypothyreoidie n=5
diagnose		
– Graves	11	4
– multimodulair struma	5	1
behandeling in het verleden met		
– thyreostatica	9	2
– operatie ± thyreostatica	0	2
Quetelet-index voor start protocol kg x 10/m ²	211 ± 31 n=11	226 ± 44 n=4
PBI voor start protocol μmol/l	0.93 ± 0.34 n=15	0.72 ± 0.08 n=5
¹³¹ I-opneming in de schildklier		
– vóór 1e dosis ¹³¹ I		
na 3 uur	49.1 ± 15.7	60.2 ± 6.7
% na 24 uur	59.9 ± 11.1	71.6 ± 9.7
– op datum euthyreoidie		
na 3 uur	21.1 ± 5.1 n=14	16.5 ± 7.8 n=2
% na 24 uur	43.6 ± 8.5 n=13	30.5 ± 17.7 n=2

of langzamer het schema van behandeling, binnen de toegestane tijds-limieten, hadden doorlopen dan de groep patienten die later hypothy-reoot werd.

Het interval tussen het moment waarop voor het eerst de diagnose hy-perthyreoidie werd gesteld en de datum van start van de behandeling

Tabel VII-16 – Vergelijking van gegevens betreffende de behandeling van 16 patiënten die na het beëindigen van het schema van behandeling een recidief van hyperthyreoïdie kregen met die van 5 patiënten die gedurende follow-up hypothyreoot werden

	recidief n=16	hypothyreoïdie n=5
^{131}I toegediend mCi	2.5* (2 – 32)	5.3* (4 – 16)
duur toediening thyreostatica binnen het schema van behandeling jaar	1.0* (0.5 – 5.5)	1.3* (0.9 – 1.9)
aantal μCi toegediend per dag	16.1 \pm 2.5	14.1 \pm 6.2
interval 1e diagnose hyper- thyreoïdie tot start behande- ling wegens recidief c.q. hypothyreoïdie jaar	3.9* (2.0 – 16.1)	11.2* (6.7 – 20.4)

* mediaan
(spreiding)

wegens recidief c.q. hypothyreoïdie was niet verschillend tussen beide groepen patiënten.

Resumerend bleek dat de groep patiënten die later een recidief van hyperthyreoïdie ontwikkelde wat betreft gegevens die voor de start van de behandeling konden worden verzameld niet verschilde van de groep patiënten die later hypothyreoot werd, behoudens een hogere ^{131}I -opneming in de schildklier na 24 uur bij de laatstgenoemde groep patiënten. De groep patiënten die later een recidief van hyperthyreoïdie ontwikkelde had significant minder mCi's toegediend gekregen dan de groep patiënten die later hypothyreoot werd. De duur van de toediening van thyreostatica binnen het schema van behandeling was niet verschillend tussen beide groepen patiënten.

§ 9. Het voorkomen van euthyreoidie, recidief van hyperthyreoidie en hypothyreoidie gedurende follow-up

In tabel VII-17 is de duur van de vervolgperiode van de 128 volgens protocol behandelde patiënten weergegeven. Daarbij is het voorkomen van euthyreoidie, recidief van hyperthyreoidie en hypothyreoidie gedurende follow-up opgegeven. De mediane duur van follow-up was 2.3 jaar. De vervolgperiode startte op het moment waarop volgens eerder beschreven criteria tot euthyreoidie was geconcludeerd. Zulks in tegenstelling tot de meeste andere studies waarin de duur van de periode van follow-up berekend wordt vanaf het moment waarop een op enigerlei wijze berekende of geschatte dosis ^{131}I in één keer was toegediend. Zoals eerder in dit hoofdstuk werd getoond ziet men dat de helft van het totale aantal recidieven optrad binnen 1 jaar na het bereiken van euthyreoidie. Hypothyreoidie leek meer gespreid over de periode van follow-up voor te komen.

Tabel VII-17 – De duur van de periode van follow-up van 128 volgens protocol behandelde patiënten met daarbij, cumulatief, het voorkomen van euthyreoidie, recidief van hyperthyreoidie en hypothyreoidie

duur follow-up in jaren	totaal n=128	euthyreoidie n=107	recidief n=16	hypothyreoidie n=5
tot 1/2	128	107	5	1
– 1	99	84	8	2
– 1 1/2	85	74	12	2
– 2	71	64	15	2
– 2 1/2	60	56	15	2
– 3	54	50	15	4
– 3 1/2	47	45	15	4
– 4	39	37	15	4
– 4 1/2	31	29	15	4
– 5	21	19	15	4
– 6	14	12	16	4
– 7	7	6	16	5
– 8	3	3	16	5
– 9	1	1	16	5
– 10	1	1	16	5

Tabel VII-18 – De duur van de follow-up bij 4 groepen patiënten, ingedeeld naar in totaal toegediende dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken

duur follow-up in jaren	2 mCi n=38	4 mCi n=30	6-8 mCi n=16	≥ 10 mCi n=23
tot 1/2	38	30	16	23
– 1	30	24	12	18
– 1 1/2	26	23	10	15
– 2	23	20	8	13
– 2 1/2	20	18	8	10
– 3	19	16	7	8
– 3 1/2	17	15	7	6
– 4	13	13	6	5
– 4 1/2	13	9	4	3
– 5	10	5	3	1
– 6	8	1	3	0
– 7	3	1	2	0
– 8	1	1	1	0
– 9	1	0	0	0
– 10	1	0	0	0

In tabel VII-18 is de duur van de follow-up weergegeven bij 4 groepen patiënten ingedeeld naar de totaal toegediende dosis ^{131}I , nodig om blijvende euthyreoidie te bereiken. Deze gegevens duiden er niet op dat, in het tijdvak tussen 1968 en 1979, het protocol van behandeling in enigerlei periode op wezenlijk andere wijze was uitgevoerd.

§ 10. Gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek gedurende follow-up

In tabel VII-19 zijn een aantal gegevens van de 107 patiënten die gedurende follow-up euthyreoot bleven bijeengezet.

Waarden verkregen binnen 3 maanden na staken van de behandeling werden hierin niet opgenomen. Niet alle ter beschikking staande waarnemingen werden gebruikt, zoals die waarvan de uitslag door gebruik

Tabel VII-19 – Vergelijking van gepaarde waarnemingen verkregen bij klinisch en laboratorium-onderzoek verricht voor en na verstrijken van de mediane duur van follow-up

	voor		na
gewicht kg	66.5 ± 12.2	n=46	67.9 ± 11.8
cholesterol mmol/l	5.6 ± 1.4	n=43	5.5 ± 1.3
PBI μmol/l	0.41 ± 0.08	n=26	0.37 ± 0.08
thyroxine μg/100 ml	8.6 ± 2.8	n=37	8.2 ± 2.2

van medicamenten beïnvloed zou kunnen zijn. Wanneer beperkende dieetregels in acht werden genomen werd het lichaamsgewicht niet gecodeerd.

Per definitie hadden 53 patiënten op de peildatum 1 maart 1979 een follow-up die langer was dan de mediane duur van de follow-up van de gehele groep. Alleen van deze patiënten kunnen dus gegevens bekend zijn, afkomstig uit een periode voor én na het verstrijken van de mediane duur van de follow-up. In tabel VII-19 zijn uitsluitend de maximaal 53 gepaarde waarnemingen bij deze groep patiënten vergeleken. Steeds werd uit de ter beschikking staande gegevens van elke patiënt de eerste waarde na het verstrijken van 3 maanden na het staken van de medicamenteuze behandeling vergeleken met de laatste verkregen waarde tijdens follow-up (tot 1 maart 1979). Het interval tussen de data waarop de gegevens werden verkregen had een mediane duur van 4.0 jaar. De tabel laat zien dat bij deze groep patiënten met de langste follow-up de waarden van PBI, thyroxine en cholesterol verkregen gedurende de laatste maanden van de vervolgperiode niet significant verschilden van die verkregen in het begin van de follow-up. De tabel toont ook dat ondanks blijvende euthyreoidie gedurende een periode met een mediane duur van 4.0 jaar het gewicht van deze patiënten met een hyperthyreoidie in het verleden gering maar significant stijgt ($p < 0.05$). Men kan zich af-

vragen of deze gewichtsstijging over een dergelijke periode wezenlijk verschilt van de gewichtsverandering bij mannen en vrouwen van vergelijkbare leeftijd die nimmer wegens hyperthyreoidie behandeld werden.

§ 11. Gegevens betreffende de follow-up van patiënten die na toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I niet of slechts ten dele volgens protocol werden behandeld

Zoals in paragraaf 1 van het derde hoofdstuk werd beschreven werden 186 patiënten in de studie opgenomen. In het zesde hoofdstuk werd vermeld dat 128 patiënten volgens protocol werden behandeld. Bij 22 patiënten kon het effect van de 1e dosis niet worden beoordeeld. Eenentwintig patiënten werden, volgens de normen beschreven in het tweede hoofdstuk, als uitvallers geclassificeerd na de 1e therapeutische dosis ^{131}I , 12 na de 2e en 3 na de 3e dosis. Voor een gedetailleerde beschrijving van de redenen van uitval wordt verwezen naar het zesde hoofdstuk. In totaal waren 58 patiënten niet of slechts ten dele volgens protocol behandeld. Hieronder wordt nagegaan of deze groep patiënten te onderscheiden was van de groep van 128 patiënten die volgens protocol werd behandeld.

In tabel VII-20 en -21 zijn gegevens die verzameld werden voor de start van het protocol en gegevens betreffende de behandeling binnen het protocol, voor beide groepen patiënten bijeengezet. Het aantal patiënten dat voor de start van het protocol al behandeld was met thyreostatica en/of operatie was niet significant verschillend tussen beide groepen. Zulks gold ook voor de geslachtsverdeling en de verhouding tussen het aantal patiënten met de ziekte van Graves en die met een multinodulair struma. De gegevens verkregen bij het ^{131}I -opneming onderzoek, verricht kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I , waren evenmin verschillend tussen beide groepen patiënten, behoudens een lagere waarde van ^{131}I -opneming in de schildklier na 3 uur bij de patiënten die volgens protocol waren behandeld ($p < 0.02$). Voor dit verschil werd geen verklaring gevonden. Zoals blijkt uit tabel VII-21 was aan de groep patiënten die volgens protocol werd behandeld gemiddeld significant minder radioactief jodium toegediend dan aan de groep patiënten die niet geheel volgens protocol werd behandeld ($p < 0.001$). In de groep patiënten die volgens protocol was behandeld waren na toediening van ten hoogste 2 therapeutische doses ^{131}I 84 van de 128 patiënten euthyreoot geworden. In de groep patiënten die niet geheel volgens protocol werd behandeld was dit het geval bij 19 van de 58 patiënten.

Tabel VII-20 – Vergelijking van gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, verricht voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I van 128 patienten die volgens protocol werden behandeld met die van 58 patienten die na toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I niet, of slechts ten dele, volgens protocol werden behandeld

	volgens protocol behandeld n=128		niet geheel volgens protocol behandeld n=58
behandeling voor de start van het protocol			
– geen	73	n.s.	25
– thyreostatica	45		26
– operatie ± thyreostatica	10		7
geslacht	20/108	n.s.	14/44
m/v			
leeftijd jaar	49.2 ± 15.0	n.s.	46.3 ± 13.7
diagnose			
– Graves	111	n.s.	51
– multinodulair struma	17		7
^{131}I -opneming in de schuilklier			
na 3 uur	51.3 ± 13.5	p < 0.02	56.3 ± 12.4
% na 24 uur	64.7 ± 9.4	n.s.	66.1 ± 7.3
^{131}I -activiteit in het plasma			
na 24 uur	0.55 ± 0.42	n.s.	0.68 ± 0.71
%/l na 48 uur	0.89 ± 0.66	n.s.	0.89 ± 0.76
PBI-waarde $\mu\text{mol/l}$	0.87 ± 0.27 n=96	n.s.	0.90 ± 0.24 n=46

Dit verschil was significant ($p < 0.001$). De duur van de toediening van thyreostatica was niet significant verschillend tussen beide groepen

Tabel VII-21 – Vergelijking van gegevens betreffende de behandeling en follow-up na het beëindigen van de behandeling van 128 patiënten die volgens protocol werden behandeld met die van 58 patiënten die na toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I niet, of slechts ten dele, volgens protocol werden behandeld

	volgens protocol behandeld n=128		niet geheel vol- gens protocol behandeld n=58
^{131}I toegediend mCi	3.9* (2 – 36)	p < 0.001	6.4* (2 – 58)
aantal doses			
1	n=49	p < 0.001	n= 4
2	n=35		n=15
3	n=19		n=20
≥4	n=25		n=19
duur toediening thyreostatica binnen het schema van be- handeling jaar	1.7* (0.1 – 10.2)	n.s.	2.1* (0.2 – 16.7)
aantal μCi toegediend per dag	15.6 ± 3.4	n.s.	19.1 ± 12.3
follow-up			
– euthyreoidie	107		47
– recidief van hyperthyreoidie	16		4
– hypothyreoidie	5		7
n			

* mediaan
(spreiding)

patiënten. Om een indruk te krijgen omtrent de snelheid waarmee het schema van behandeling werd doorlopen werd berekend hoeveel μCi , omgerekend naar de duur van het behandelingschema vanaf toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I , per dag werd toegediend. Deze hoe-

Tabel VII-22 – Vergelijking van gegevens betreffende de behandeling van patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up van 107 patiënten die volgens protocol werden behandeld met die van 47 patiënten die na toediening van de 1e therapeutische dosis niet, of slechts ten dele, volgens protocol werden behandeld

	volgens protocol behandeld n=107		niet geheel volgens protocol behan- deld n=47
¹³¹ I toegediend mCi	4.0* (2 – 36)	p < 0.001	6.3* (2 – 58)
aantal doses			
1	n=38	p < 0.001	n= 4
2	n=30		n=12
3	n=16		n=16
≥4	n=23		n=15
duur toediening thy- reostatica binnen het schema van behande- ling jaar	1.9* (0.1 – 10.2)	n.s.	2.1* (0.2 – 16.7)
aantal μ Ci toegediend per dag	15.6 \pm 3.4	n.s.	16.9 \pm 7.2

* mediaan
(spreiding)

veelheid was niet significant verschillend tussen beide groepen. Wel blijkt uit de standaarddeviatie, opgegeven voor de groep patiënten die niet geheel volgens protocol werd behandeld, dat er patiënten waren die sneller of langzamer dan de gestelde tijdslimieten behandeld werden. Het verbaast natuurlijk niet zulks te constateren, omdat het overgrote deel van deze patiënten immers om deze reden als uitvaller werd geclassificeerd.

Zoals in het zesde hoofdstuk werd beschreven bleven 107 van de 128 patiënten die volgens protocol waren behandeld euthyreoot. Zestien patiënten uit deze groep kregen een recidief van hyperthyreoïdie. In de

Tabel VII-23 – Vergelijking van gegevens betreffende de behandeling van 16 patienten die een recidief van hyperthyreoidie kregen na behandeling volgens protocol met die van 4 patienten die een recidief kregen na niet, of slechts ten dele, volgens protocol behandeld geweest te zijn

		recidief van hyperthyreoidie	
		volgens protocol behandeld n=16	niet geheel volgens protocol behandeld n=4
¹³¹ I toegediend mCi		2.5 (2 – 32)	5.0 (4 – 6)
aantal doses	1	n=11	n=0
	2	n= 2	n=2
	3	n= 2	n=2
	≥4	n= 1	n=0
duur toediening thyreostatica binnen het schema van be- handeling jaar		1.0* (0.5 – 5.5)	1.5* (1.1 – 16.7)
aantal μ Ci toegediend per dag		16.1 \pm 2.5	16.9 \pm 7.2

* mediaan
(spreiding)

groep patienten die niet geheel volgens protocol werd behandeld bleven 47 van de 58 patienten gedurende follow-up euthyreoot. Vier patienten kregen een recidief van hyperthyreoidie en 7 patienten werden hypothyreoot. Het voorkomen van recidief hyperthyreoidie en van hypothyreoidie tijdens follow-up verschilde niet significant tussen beide groepen. In tabel VII-22 zijn een aantal gegevens betreffende de behandeling van alle patienten die gedurende follow-up euthyreoot bleven bijeengezet. Vergelijking van de gegevens van deze 2 groepen patienten die euthyreoot bleven gedurende follow-up geeft dezelfde verschillen te zien als tussen de totale groepen patienten.

In tabel VII-23 worden gegevens van 16 patienten die een recidief van hyperthyreoidie kregen na behandeling volgens protocol vergeleken met die van 4 patienten die een recidief kregen na een behandeling die niet

Tabel VII-24 – Vergelijking van gegevens betreffende de behandeling tussen 5 patiënten die hypothyreoot werden na behandeling volgens protocol en 7 patiënten die hypothyreoot werden na niet, of slechts ten dele, volgens protocol behandeld geweest te zijn

		hypothyreoïdie	
		volgens protocol behandeld n=5	niet geheel volgens protocol behandeld n=7
¹³¹ I toegediend mCi		5.3* (4 – 16)	p < 0.05 22.0* (6 – 34)
aantal doses	1	n=0	n=0
	2	n=3	n=1
	3	n=1	n=2
	≥4	n=1	n=4
duur toediening thy- reostatica binnen het schema van behande- ling jaar		1.3* (0.9 – 1.9)	n.s. 2.2* (0.2 – 5.0)
aantal μ Ci toege- diend per dag		14.1 ± 6.2	p < 0.05 36.2 ± 28.1

* mediaan
(spreiding)

of slechts ten dele volgens protocol verliep. De toegediende dosis ¹³¹I en de duur van toediening van thyreostatica binnen het schema van behandeling waren niet verschillend tussen beide groepen patiënten. Hierbij moet worden opgemerkt dat het aantal patiënten in een van de groepen te klein was om wellicht toch bestaande verschillen langs statistische weg aan het licht te brengen.

Tabel VII-24 laat een aantal gegevens betreffende de behandeling zien van de patiënten die na beëindiging van de behandeling hypothyreoot waren geworden.

Vijf patiënten waren volgens protocol behandeld, zeven niet. De toegediende doses ¹³¹I bedroegen in de laatstgenoemde groep patiënten 6, 8, 16, 22, 32, 32 en 34 mCi. Deze doses waren significant hoger dan de

doses die aan de patiënten werden toegediend die volgens protocol waren behandeld (zie tabel VII-10). De duur van de toediening van thyreostatica binnen het schema van behandeling was niet significant verschillend tussen beide groepen patiënten. In overeenstemming hiermee was de bevinding dat het aantal μCi 's dat per tijdseenheid, gerekend over de duur van het behandelingschema vanaf toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I , werd toegediend significant groter was in de groep patiënten die niet geheel volgens protocol werd behandeld ($p < 0.05$). De laatstgenoemde groep patiënten kreeg met kortere intervallen een hogere dosis ^{131}I dan de groep patiënten die volgens protocol werd behandeld.

Resumerend kan worden gesteld dat de groep patiënten, die niet geheel volgens protocol werd behandeld zich niet, wat betreft gegevens die werden verkregen voor de start van de behandeling, onderscheidde van de groep patiënten die volgens schema werd behandeld, behoudens een klein verschil in 3-uurs ^{131}I -opneming. Het is op geen enkele wijze voorstelbaar dat dit minimale verschil voor de start van de behandeling aanleiding geweest zou kunnen zijn om later van het protocol af te wijken, noch voor de behandelende artsen noch voor de betreffende patiënten. De dosis ^{131}I , toegediend aan de groep patiënten die volgens schema werd behandeld, was significant kleiner dan de dosis die werd toegediend aan de groep patiënten die niet geheel volgens protocol werd behandeld. Het voorkomen van recidieven van hyperthyreoidie en van hypothyreoidie was niet significant verschillend tussen beide groepen patiënten. Grosso modo leverden de gegevens die hierboven werden genoemd geen aanwijzingen op dat de groep patiënten die (om allerlei redenen) niet volgens protocol kon worden behandeld, bij de start van de behandeling wat betreft ernst of aard van de hyperthyreoidie verschilde van de groep patiënten die volgens protocol werd behandeld. Zoals in het vijfde hoofdstuk al werd aangegeven waren factoren als onvoldoende discipline bij de behandelende arts, ongeduld bij de patient of arts etc., verantwoordelijk voor de uitval uit het protocol. De vermelde gegevens rechtvaardigen de conclusie dat de groep patiënten die wel volgens protocol kon worden behandeld geen selectie vormde binnen de groep patiënten die voor deze behandeling in aanmerking kwam.

§ 12. Samenvatting

Gedurende de periode van follow-up werden bij 16 van de 128 patiënten (12.5%) die volgens protocol werden behandeld, klinische en biochemische aanwijzingen gevonden die wezen op het bestaan van een recidief van hyperthyreoïdie. Een recidief van hyperthyreoïdie trad vooral op vroeg in de periode van follow-up. Bij 15 van de patiënten die een recidief van hyperthyreoïdie kregen trad dit op binnen 2 jaar na het beëindigen van het behandelingschema. Een recidief trad vooral op na een relatief lage dosis ^{131}I en derhalve ook, gezien de aard van het schema van behandeling, na een relatief kortdurende behandeling met thyreostatica. Er was geen significante relatie tussen de incidentie van een recidief van hyperthyreoïdie en de aard van de behandeling voor de start van het protocol. Hoewel de frequentie van de diagnose multinodulair struma in de recidief-groep groter was dan van de diagnose ziekte van Graves waren de aantallen patiënten te klein voor zinvolle statistische bewerking. Vijf van de 128 patiënten die volgens protocol werden behandeld ontwikkelden na het beëindigen van het schema van behandeling een hypothyreoïdie. Hypothyreoïdie werd niet waargenomen bij patiënten die euthyreoot waren geworden na een dosis van 2 mCi ^{131}I . Bij 4 van de 5 patiënten trad de hypothyreoïdie op binnen 3 jaar na het beëindigen van de behandeling. Twee van de 5 patiënten die later hypothyreoot werden waren tevoren geopereerd aan de schildklier.

Op basis van gegevens verkregen vóór de start van het schema van behandeling was de groep patiënten die een recidief van hyperthyreoïdie ontwikkelde niet te onderscheiden van de groep patiënten die euthyreoot bleef gedurende follow-up en ook niet van de groep patiënten die later hypothyreoot werd. Ook de gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, verricht kort na het bereiken van euthyreoidie, waren niet verschillend tussen de groep patiënten die euthyreoot bleef gedurende follow-up, de groep patiënten die een recidief ontwikkelde en de groep patiënten die hypothyreoot werd.

De mediane duur van follow-up gerekend vanaf de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd en de behandeling dus was gestaakt, was 2.3 jaar. Berekent men de mediane duur van follow-up, zoals dat in de meeste studies in de literatuur gebeurde – vanaf de datum van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I – dan bedroeg dit rond 4 jaar. Gedurende de periode van follow-up werd in de groep patiënten die euthyreoidie handhaafde geen trend tot ontwikkeling van hypothyreoïdie of recidief van hyperthyreoïdie ontdekt. Bij analyse van de gegevens van de groep patiënten die als uitvallers moesten worden

geclassificeerd werden geen aanwijzingen gevonden dat deze groep patiënten een selectie vormde binnen de totale groep patiënten die voor deze behandeling in aanmerking kwam.

IS DE DOSIS RADIOACTIEF JODIUM, NODIG OM BLIJVENDE EUTHYREOIDIE TE BEREIKEN, TE VOORSPELLEN?

In dit hoofdstuk wordt nagegaan of de dosis ^{131}I die nodig was om blijvende euthyreoidie te bereiken, te voorspellen zou zijn geweest op grond van de eventuele behandeling in het verleden, op grond van de gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek verricht vóór de start van het protocol, of op grond van de oorzaak van hyperthyreoidie, de ziekte van Graves of multinodulair struma. Zoals in het zesde hoofdstuk werd beschreven werden 49 patiënten euthyreoot na 1 dosis ^{131}I van 2 mCi. Vijfendertig patiënten werden euthyreoot na 2 doses ^{131}I van 2 mCi, in totaal dus 4 mCi. Negentien patiënten werd euthyreoot na een 3e dosis ^{131}I van 2 of 4 mCi. Deze patiënten hadden in totaal 6 of 8 mCi gehad. Vijfentwintig patiënten werden euthyreoot na een 4e en eventueel volgende doses ^{131}I . Omdat het hier gaat om een vergelijking van patiëntengroepen, die optimaal behandeld werden — dat wil zeggen euthyreoot bleven na behandeling — zijn gegevens van patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie kregen of bij wie zich een hypothyreoidie ontwikkelde, buiten beschouwing gelaten. A priori moest worden uitgegaan van de aanname dat effecten van de in de tijd bij herhaling gegeven doses gelijk mogen worden gesteld aan die van de som van deze doses op één tijdstip gegeven. In paragraaf 1 wordt nagegaan of de groep patiënten die euthyreoot bleef na toediening van 4 mCi of minder, wat betreft gegevens verzameld voor de start van het protocol zich onderscheidde van de groep die 6 mCi of meer nodig had. In paragraaf 2 wordt nagegaan of eventuele behandeling in het verleden een voorspellende waarde had ten aanzien van de dosis ^{131}I nodig om blijvende euthyreoidie te bereiken. Tenslotte wordt in paragraaf 3 onderzocht of de groep patiënten met de ziekte van Graves qua dosisbehoefte verschilde van de groep met een toxisch multinodulair struma.

§ 1. Indeling van de patiënten naar dosisbehoefte

Hieronder wordt nagegaan of de groep patiënten die euthyreoot bleef na een relatief lage dosis ^{131}I (≤ 4 mCi) op basis van gegevens die verkregen werden voor de start van het behandelingschema, te onderscheiden was van de groep patiënten die euthyreoot bleef na een relatief hoge dosis ^{131}I (≥ 6 mCi).

DE BEHANDELING IN HET VERLEDEN

In tabel VIII-1 worden gegevens betreffende de behandeling voor de start van het protocol vergeleken. De verhouding tussen het aantal patiënten dat voor de start van het protocol niet was behandeld en het aantal patiënten dat in het verleden met thyreostatica en/of operatie was behandeld was niet verschillend tussen beide groepen patiënten. De duur van de behandeling met thyreostatica in het verleden verschilde evenmin significant tussen beide groepen. Ook de duur van de ziekte – gedefinieerd als het interval tussen de datum waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie werd gesteld en de datum waarop gestart werd met het behandelingschema – was in de groep patiënten die euthyreoot bleef na toediening van 4 mCi ^{131}I of minder niet significant anders dan in de groep patiënten die euthyreoot bleef na behandeling met 6 mCi ^{131}I of meer. Bij verdere opsplitsing van de patiënten naar toegediende dosis ^{131}I in 4 groepen die respectievelijk 2, 4, 6-8 en meer dan 8 mCi nodig hadden om euthyreoot te worden, werden evenmin significante verschillen wat betreft behandeling in het verleden gevonden. Derhalve lijkt het onwaarschijnlijk dat de dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken, enige relatie heeft met de behandeling in het verleden en de duur van het bestaan van de ziekte tot aan de start van het protocol.

GEGEVENS VAN KLINISCH EN LABORATORIUM-ONDERZOEK

In de tabellen VIII-2 en -3 worden gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, verricht vóór de start van het schema van behandeling, vergeleken tussen de groep patiënten die euthyreoot bleef na toediening van 4 mCi ^{131}I of minder en patiënten die euthyreoot bleven na behandeling met 6 mCi ^{131}I of meer. De geslachtsverdeling en de leeftijd ten tijde van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I was niet verschillend. Ditzelfde gold voor de Quetelet-index, de polsfrequentie en

Tabel VIII-1 – Vergelijking van gegevens van de behandeling in het verleden tussen patiënten die euthyreoot bleven na toediening van 4 mCi ¹³¹I of minder en patiënten die euthyreoot bleven na behandeling met 6 mCi ¹³¹I of meer

	dosis ¹³¹ I nodig om euthyreoidie te bereiken	
	≤ 4 mCi ≤ 2 doses n=68	≥ 6 mCi ≥ 3 doses n=39
geen behandeling n	37	28
thyreostatica n	25	9
operatie ± thyreostatica n	6	2
duur behandeling met thyreostatica in het ver- leden jaar	1.5* (0.3 – 15) n=27	1.0* (0.2 – 3.6) n=10
interval 1e diagnose hyperthyreoidie tot start behandelprogramma jaar	0.2* (0 – 23.9)	0.1* (0 – 18.4)

* mediaan
(spreiding)

de polsdruk. Ook de grootte van de schildklier, ingedeeld in graden bij palpatie, was niet significant verschillend tussen beide groepen patiënten. De diagnose multinodulair struma was in de groep patiënten die behandeld was met een relatief hoge dosis ¹³¹I weliswaar vaker (15%) gesteld dan in de groep patiënten die euthyreoot werd na een relatief lage dosis ¹³¹I (7%), maar ook dit verschil was niet significant. In tabel VIII-3 zijn de gegevens van het ¹³¹I-opneming onderzoek, ver- richt kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ¹³¹I bijeenge- zet. De tabel laat zien dat de gemiddelde ¹³¹I-opneming in de schildklier

*Tabel VIII-2 – Vergelijking van gegevens van klinisch onderzoek, ver-
richt voor de start van het schema van behandeling tussen patiënten die
euthyreoot bleven na toediening van 4 mCi ^{131}I of minder en patiënten
die euthyreoot bleven na behandeling met 6 mCi ^{131}I of meer*

		dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken	
		$\leq 4 \text{ mCi}$	$\geq 6 \text{ mCi}$
		$\leq 2 \text{ doses}$	$\geq 3 \text{ doses}$
		n=68	n=39
geslacht	10/58	n.s.	5/34
m/v			
leeftijd	48.9 ± 15.6	n.s.	47.7 ± 13.9
jaar			
Quetelet-index	227 ± 36	n.s.	211 ± 28
kg x $10/\text{m}^2$	n=43		n=24
polsfrequentie	100 ± 21	n.s.	109 ± 19
slagen/minuut	n=29		n=20
polsdruk	85 ± 23	n.s.	80 ± 19
mmHg	n=21		n=22
grootte van de schuilklier bij palpatie			
graad	0	2	2
	I	10	5
	II	22	16
	III	3	4
	n=37	n.s.	n=27
diagnose			
- Graves	63	n.s.	33
- multinodulair struma	5		6
n			

Tabel VIII-3 – Vergelijking van gegevens van laboratorium-onderzoek, verricht voor de start van het schema van behandeling, tussen patienten die euthyreoot bleven na toediening van 4 mCi ^{131}I of minder en patienten die euthyreoot bleven na behandeling met 6 mCi ^{131}I of meer

		dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken	
		$\leq 4 \text{ mCi}$	$\geq 6 \text{ mCi}$
		$\leq 2 \text{ mCi}$	$\geq 3 \text{ doses}$
		n=68	n=39
<hr/>			
^{131}I -opneming in de schildklier			
na 3 uur	49.0 ± 13.1	$p < 0.05$	55.1 ± 12.9
% na 24 uur	63.6 ± 9.3	$p < 0.05$	67.6 ± 7.9
<hr/>			
^{131}I -activiteit in het plasma			
na 24 uur	0.51 ± 0.56	$p = 0.02$	0.84 ± 0.94
%/l na 48 uur	0.79 ± 0.74	$p < 0.02$	1.28 ± 1.06
<hr/>			
schildkliergrootte op de scan cm^2	27.0 ± 12.8 n=51	n.s.	30.4 ± 10.6 n=31
<hr/>			
PBI $\mu\text{mol/l}$	0.85 ± 0.25 n=45	n.s.	0.90 ± 0.26 n=31
<hr/>			

na 3 en ook na 24 uur iets hoger was in de groep patienten die een relatief hoge dosis ^{131}I nodig had om euthyreoot te worden (beide p-waarden < 0.05). Ditzelfde gold voor de ^{131}I -activiteit in het plasma na 24 en 48 uur ($p < 0.02$). De PBI-waarde was niet significant verschillend tussen de beide groepen. Ditzelfde gold voor de thyroxine-spiegel en het cholesterolgehalte in het serum (niet in de tabel opgenomen).

In tabel VIII-4 worden de patientenseries verder opgesplitst in 4 groepen patienten die respectievelijk 2, 4, 6-8 en 10 of meer mCi ^{131}I nodig hadden om euthyreoidie te bereiken. Deze tabel laat zien dat, naarmate een hogere dosis ^{131}I nodig was om euthyreoidie te bereiken, een hogere opneming van ^{131}I in de schildklier, zowel na 3 als na 24 uur werd waargenomen. Dit is op het eerste oog een wat merkwaardige

Tabel VIII-4 – Vergelijking van gegevens verkregen bij het ^{131}I -opneming onderzoek verricht kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I tussen 4 groepen patiënten ingedeeld naar dosis ^{131}I die nodig was om euthyreoidie te bereiken

dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken				
	2 mCi	4 mCi	6-8 mCi	≥ 10 mCi
	1 dosis	2 doses	3 doses	≥ 4 doses
	n=38	n=30	n=16	n=23
<hr/>				
^{131}I -opneming in de schildklier				
na 3 uur	47.6 \pm 13.2	50.7 \pm 12.9	54.8 \pm 15.4	55.3 \pm 11.2
% na 24 uur	63.1 \pm 8.5	64.2 \pm 10.2	66.1 \pm 8.2	68.6 \pm 7.7

waarneming. Immers, bij een hogere ^{131}I -opneming in de schildklier zou wellicht verwacht mogen worden dat de geabsorbeerde stralingsdosis hoger is en dat een lage dosis ^{131}I dan juist een relatief groot effect zou hebben. Nu blijkt uit tabel VIII-4 dat patiënten met een hogere ^{131}I -opneming in de schildklier juist een grotere therapeutische dosis ^{131}I nodig hadden om euthyreoidie te bereiken. In een volgend hoofdstuk wordt op deze bevindingen nader ingegaan.

Vanuit klinisch oogpunt had het behandelingschema bij de 4 groepen patiënten tot eenzelfde klinisch resultaat geleid, namelijk euthyreoidie. Dit klinisch gelijkwaardige effect werd bereikt na toediening van therapeutische doses die onderling zeer sterk in grootte verschilden. In tabel VIII-5 zijn de uitslagen van het ^{131}I -opneming onderzoek, verricht voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, bijeengezet. Tevens is in tabel VIII-5 het berekende verschil tussen de uitkomsten van onderzoeken op beide bovengenoemde data in de 4 hier bedoelde groepen weergegeven. De tabel laat zien dat, bij gebruik van onderling zeer sterk in grootte verschillende doses ^{131}I , de behandeling in alle groepen had geleid tot een onderling niet significant verschillende daling van de ^{131}I -opneming tot waarden die vergelijkbaar zijn met de uitkomsten bij euthyreote proefpersonen (Wils, 1970).

Tabel VIII-5 – Vergelijking van de gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek verricht voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, met daarbij het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data, in 4 groepen patiënten ingedeeld naar dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken

	dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken			
	2 mCi	4 mCi	6-8 mCi	≥ 10 mCi
^{131}I -opneming in	1 dosis	2 doses	3 doses	≥ 4 doses
de schildklier	n=38	n=30	n=16	n=23
1 voor 1e dosis ^{131}I				
na 3 uur	47.6 \pm 13.2	50.7 \pm 12.9	54.8 \pm 15.4	55.3 \pm 11.2
% na 24 uur	63.1 \pm 8.5	64.2 \pm 10.2	66.1 \pm 8.2	68.6 \pm 7.7
2 op datum euthyreoidie				
na 3 uur	19.1 \pm 7.3 n=30	18.7 \pm 6.7 n=27	19.2 \pm 6.5 n=15	19.3 \pm 5.2 n=18
% na 24 uur	39.5 \pm 15.0 n=28	35.7 \pm 12.3 n=23	37.9 \pm 11.5 n=14	39.1 \pm 11.6 n=17
3 verschil 1 – 2				
Δ na 3 uur	28.5 \pm 17.0	33.1 \pm 13.4	35.7 \pm 17.3	36.3 \pm 13.8
% Δ na 24 uur	25.0 \pm 20.9	27.8 \pm 15.8	28.4 \pm 12.0	30.1 \pm 14.5

GEGEVENS VAN BEHANDELING IN HET PROTOCOL

Zoals blijkt uit tabel VIII-6 bleven 38 patiënten euthyreoot na één dosis ^{131}I van 2 mCi. Dertig patiënten bleven euthyreoot na 2 doses ^{131}I van 2 mCi. Twee patiënten werden euthyreoot na toediening van een 3e dosis van 2 mCi, 14 patiënten werden euthyreoot na een 3e dosis van 4 mCi. Veertien patiënten bleven euthyreoot na 4 doses ^{131}I , 7 patiënten na 5 doses, één patient na 6 doses en één patient na 7 doses. De duur van de toediening van thyreostatica na de 1e therapeutische dosis ^{131}I was in de groep patiënten die euthyreoot bleef na 1 of 2 doses ^{131}I uiteraard korter dan in de groep patiënten die 3 of meer doses ^{131}I

Tabel VIII-6 – Vergelijking van gegevens betreffende het schema van behandeling tussen patiënten die euthyreoot bleven na toediening van 4 mCi ^{131}I of minder en patiënten die euthyreoot bleven na behandeling met 6 mCi ^{131}I of meer

		dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken	
		≤ 4 mCi	≥ 6 mCi
		≤ 2 doses	≥ 3 doses
		n=68	n=39
aantal mCi ^{131}I		2.8*	11.6*
toegediend		(2 – 4)	(6 – 36)
aantal doses	1	n=38	
	2	n=30	
	3		n=16
	≥ 4		n=23
duur toediening thyro-	0.7*	p < 0.001	2.3*
statica na de 1e ther-	(0 – 1.4)		(1.3 – 4.9)
apeutische dosis ^{131}I			
jaar			
interval 1e diagnose hyper-	2.2*	p < 0.05	3.3*
thyreoidie tot datum	(0.5 – 26.2)		(1.7 – 21.3)
euthyreoidie			
jaar			

* mediaan
(spreiding)

nodig had gehad om euthyreoidie te bereiken. Immers, de duur van de behandeling met thyrostatica was afhankelijk van het aantal doses ^{131}I . De totale ziekteduur – hier gedefinieerd als het interval tussen de datum waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie werd gesteld en de datum waarop, na behandeling met ^{131}I , euthyreoidie werd bereikt – was significant langer dan in de groep patiënten die 3 of meer doses ^{131}I nodig had om euthyreoidie te bereiken. Dit was het gevolg van een langere duur van behandeling binnen het protocol bij bovengenoemde groep patiënten. Immers het interval tussen de datum waarop voor het eerst de diagnose hyperthyreoidie werd gesteld en de datum

waarop gestart werd met het behandelingschema was niet significant verschillend tussen de groep patiënten die euthyreoot bleef na een relatief lage dosis ^{131}I en de groep patiënten die een relatief hoge dosis ^{131}I nodig had (zie ook tabel VIII-1 van dit hoofdstuk). Zoals hierboven reeds beschreven, werd de groep patiënten die een relatief hoge dosis ^{131}I nodig had, uit de aard van het protocol, ook gedurende langere tijd met thyreostatica behandeld. Het behoeft geen betoog dat de opzet van het schema van behandeling het niet mogelijk maakte de bijdrage van de behandeling met thyreostatica in het protocol te onderscheiden van die van de noodzakelijk gebleken dosis radioactief jodium.

Resumerend bleek dat de behandeling in het verleden en de duur van het bestaan van de ziekte tot de start van het protocol niet van invloed was op de dosis ^{131}I die nodig was om euthyreoidie te bereiken. De gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek waren niet verschillend tussen de groep patiënten die euthyreoot bleef na toediening van 4 mCi ^{131}I of minder en de groep patiënten die 6 mCi ^{131}I of meer kreeg toegediend, behoudens een wat hogere ^{131}I -opneming in de schildklier en de hogere waarden van ^{131}I -activiteit in het plasma bij laatstgenoemde groep patiënten. Een betrouwbare voorspelling ten aanzien van het aantal mCi's ^{131}I dat voor de individuele patiënt nodig is om euthyreoidie te bereiken lijkt derhalve aan de hand van gegevens verzameld voor de start van de door ons gekozen wijze van behandeling met radioactief jodium, niet mogelijk.

§ 2. Indeling van de patiënten naar behandeling in het verleden

Zoals in het vierde hoofdstuk werd beschreven waren er aanwijzingen dat de groep patiënten die in het verleden met thyreostatica was behandeld op het moment van de start van het protocol mogelijk een wat mildere vorm van hyperthyreoidie had dan de groep patiënten die voor de start van het protocol niet behandeld was. De eerstgenoemde groep patiënten had een hogere Quetelet-index, lagere waarden van ^{131}I -activiteit in het plasma en lagere PBI-waarden. De patiënten die tevoren geopereerd waren aan de schildklier hadden bij palpatie en bij scintigrafie een kleinere schildklier dan de patiënten die uitsluitend met thyreostatica behandeld waren. Gezien deze verschillen tussen de groep patiënten die tevoren niet behandeld was, de groep patiënten die in het verleden al behandeld was met thyreostatica en de groep patiënten die tevoren was geopereerd aan de schildklier lijkt het raadzaam om gegevens betreffende de behandeling binnen het protocol tussen deze 3 groepen patiënten te

vergelijken en na te gaan of de behandeling in het verleden een voorspellende waarde had ten aanzien van de dosis ^{131}I die nodig was om euthyreoidie te bereiken.

Zoals eerder in dit hoofdstuk werd beschreven bleven 107 patiënten gedurende follow-up euthyreoot. Vijfenzestig van de patiënten waren voor de start van het protocol niet behandeld. Vierendertig patiënten waren behandeld met thyreostatica en 8 patiënten waren in het verleden geopereerd aan de schildklier. De duur van de behandeling met thyreostatica in het verleden varieerde van 3 maanden tot 3 jaar (mediaan 1.3 jaar). Drie van de 8 patiënten die in het verleden waren geopereerd waren ook behandeld met thyreostatica.

GEGEVENS VAN HET LABORATORIUM-ONDERZOEK

Vanuit klinisch oogpunt had het behandelingschema bij de 3 groepen patiënten, ingedeeld naar de aard van de behandeling in het verleden, tot eenzelfde resultaat geleid, namelijk euthyreoidie. Zoals in het vierde hoofdstuk werd beschreven waren er enige aanwijzingen dat er tussen deze 3 groepen patiënten op het moment waarop het protocol werd gestart, geringe verschillen in de mate van hyperthyreoidie bestonden. Nagegaan werd of de verandering van de schildklierfunctie, onder invloed van de behandeling, voor de 3 genoemde groepen patiënten vergelijkbaar was. In tabel VIII-7 zijn de uitslagen van het ^{131}I -opneming onderzoek, verricht voor toediening van de 1e therapeutische dosis en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, bijeengezet voor de 3 bovengenoemde groepen patiënten. Tevens is het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data voor de 3 groepen opgegeven. De tabel laat zien dat de behandeling in de 3 groepen had geleid tot een niet significant verschillende daling van de ^{131}I -opneming. Dit gold voor de waarden na 3 uur, maar ook voor de waarden na 24 uur.

GEGEVENS VAN DE BEHANDELING IN HET PROTOCOL

De mediane dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken, was in de groep tevoren niet behandelde patiënten 4.5 mCi, bij de patiënten die in het verleden met thyreostatica waren behandeld 3.7 mCi en bij de patiënten die tevoren waren geopereerd 2.6 mCi (tabel VIII-8). De toegediende dosis ^{131}I verschilde in de 3 genoemde groepen patiënten niet significant. De duur van de behandeling met thyreostatica vanaf de 1e therapeutische dosis ^{131}I tot het bereiken van euthyreoidie was niet verschillend tussen de 3 groepen patiënten ingedeeld naar aard van de

Tabel VIII-7 – Vergelijking van de gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek verricht voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd met daarbij het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data, in 3 groepen patiënten, ingedeeld naar de aard van behandeling in het verleden

^{131}I -opneming in de schildklier	behandeling voor de start van het protocol		
	geen behandeling	thyreostatica	operatie ± thyreostatica
	n=65	n=34	n=8
1. voor 1e dosis ^{131}I			
na 3 uur	52.6 ± 13.2	49.6 ± 13.2	46.1 ± 14.6
% na 24 uur	65.9 ± 8.5	65.0 ± 9.0	58.9 ± 10.9
2. op datum euthyreoidie			
na 3 uur	19.3 ± 6.5	18.2 ± 7.1	19.8 ± 4.4
	n=58	n=26	n=6
% na 24 uur	37.7 ± 12.2	38.1 ± 14.7	41.2 ± 13.6
	n=53	n=23	n=6
3. verschil 1 – 2			
Δ na 3 uur	33.2 ± 14.9	32.0 ± 16.7	29.6 ± 19.5
% Δ na 24 uur	28.0 ± 15.3	29.2 ± 19.9	17.2 ± 14.0

behandeling voor de start van het protocol. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat het aantal patiënten dat in het verleden was geopereerd klein was in vergelijking met de beide andere groepen.

In tabel VIII-9 worden nu nog een aantal grootheden, die in dit verband van belang zouden kunnen zijn, bijengezet.

Het betreft:

- het aan de hand van de ^{131}I -opneming na 24 uur berekende aantal mCi's dat in de schildklier werd opgenomen
- de dosis ^{131}I die omgerekend naar de duur van het schema van behandeling per dag werd toegediend
- de stralingsdosis die in de schildklier werd geabsorbeerd. Voor een beschrijving van de wijze van berekening wordt verwezen naar het negende hoofdstuk.

Tabel VIII-8 – Vergelijking van gegevens betreffende het schema van behandeling tussen patiënten die in het verleden niet behandeld waren, patiënten die met thyreostatica waren behandeld en patiënten die tevoren waren geopereerd aan de schildklier

	behandeling voor de start van het protocol		
	geen behandeling n=65	thyreostatica n=34	operatie ± thyreostatica n=8
aantal mCi ^{131}I toegediend	4.5* (2 – 36)	3.7* (2 – 22)	2.6* (2 – 28)
aantal doses			
1	n=20	n=13	n=5
2	n=17	n=12	n=1
3	n=12	n= 3	n=1
≥4	n=16	n= 6	n=1
duur toediening thy- reostatica na de 1e therapeutische dosis ^{131}I	1.2* (0.4 – 4.7)	1.0* (0.4 – 3.3)	0.5* (0.4 – 3.9)
jaar			

* mediaan
(spreiding)

Er waren geen significante verschillen tussen de bovengenoemde berekende grootheden van de 3 groepen patiënten, ingedeeld naar de aard van behandeling in het verleden.

Er wordt op gewezen dat uit de tabel ook blijkt dat de groepen patiënten die in het verleden al behandeld waren binnen de gekozen tijdslimieten van het protocol niet sneller met radioactief jodium behandeld werden dan de groep die tevoren niet behandeld was.

Resumerend bleek dat de dosis ^{131}I en de duur van de toediening van thyreostatica binnen het schema van behandeling gemiddeld niet significant verschillend waren tussen de 3 groepen patiënten ingedeeld naar behandeling in het verleden. Hoewel er mogelijk kleine verschillen waren in de mate van hyperthyreoidie bij het begin van het protocol, behoeft daarmee gezien het ontbreken van verschillen in dosis-behoefte

Tabel VIII-9 – Vergelijking van gegevens betreffende de behandeling die verkregen werden via berekening tussen patiënten die in het verleden niet behandeld waren, patiënten die met thyreostatica waren behandeld en patiënten die tevoren waren geopereerd aan de schildklier

	behandeling voor de start van het protocol		
	geen behandeling	thyreostatica	operatie ± thyreostatica
	n=65	n=34	n=8
aantal mCi in schildklier op- genomen	4.8 ± 4.6	3.9 ± 3.8	4.0 ± 6.2
aantal μ Ci toe- gediend per dag	15.5 ± 3.4	15.7 ± 3.6	16.2 ± 3.0
stralingsdosis in de schildklier geabsorbeerd rad	8380 ± 7850 n=50	9077 ± 8134 n=23	18647 ± 28183 n=6

en duur van de behandeling geen rekening te worden gehouden, in die zin dat de aard van de behandeling in het verleden een voorspellende waarde zou hebben ten aanzien van de dosis-behoefte en de duur van het behandelingschema.

§ 3. Indeling van de patiënten naar diagnose

In het vijfde hoofdstuk werd beschreven dat er aanwijzingen waren dat de groep patiënten met een multinodulair struma een minder ernstige vorm van hyperthyreoidie had dan de groep patiënten bij wie de diagnose ziekte van Graves was gesteld. De eerstgenoemde groep patiënten had gemiddeld een significant hogere Quetelet-index en een significant lagere PBI-waarde. Daarnaast hadden de patiënten met een multinodulair struma, zoals verwacht, een significant grotere schildklier dan de patiënten met de ziekte van Graves. Gezien het verschil in de grootte van de schildklier en het mogelijke verschil in ernst van hyperthyreoidie tussen de groep patiënten met de ziekte van Graves en de groep patiënten met een multinodulair struma, lijkt het zinvol om gegevens betreffende de behandeling binnen het protocol tussen beide groepen patiënten te ver-

gelijken en na te gaan of de diagnose een voorspellende waarde had ten aanzien van de dosis radioactief jodium die nodig was om euthyreoidie te bereiken en te behouden.

Zoals eerder in dit hoofdstuk werd beschreven bleven 107 patiënten gedurende de periode van follow-up euthyreoot. Bij 96 van de patiënten was de diagnose ziekte van Graves gesteld. Bij 11 patiënten werd een multinodulair struma vastgesteld.

GEGEVENS VAN LABORATORIUM-ONDERZOEK

Nog eens wordt er op gewezen dat de behandeling volgens het protocol zowel bij de patiënten met de ziekte van Graves als bij de patiënten met een multinodulair struma had geleid tot een vergelijkbaar resultaat, namelijk euthyreoidie. In het vijfde hoofdstuk werd reeds beschreven dat de gegevens van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek, verricht kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I , in beide groepen niet verschillend waren. Omdat de patiënten met een multinodulair struma gemiddeld een significant grotere schildklier hadden en gemiddeld wat meer mCi's ^{131}I nodig hadden om euthyreoot te worden lijkt het zinvol na te gaan of de verandering van de schildklierfunctie onder invloed van de behandeling voor beide groepen patiënten vergelijkbaar was. In tabel VIII-10 zijn voor beide groepen patiënten, ingedeeld naar diagnose ziekte van Graves en multinodulair struma, de uitslagen van het ^{131}I -opneming onderzoek, verricht vóór toediening van de 1e therapeutische dosis en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, bijeengezet. Daarbij is ook het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data opgegeven. De tabel laat zien dat de behandeling in beide groepen patiënten had geleid tot een niet significant verschillende daling van de ^{131}I -opneming in de schildklier. Dit gold zowel voor de waarde verkregen bij meting na 3 uur als voor die na 24 uur.

Ook gold zulks voor de verandering van de waarden van de ^{131}I -activiteit in het plasma na 24 en na 48 uur (niet in de tabel opgenomen). De tabel laat voorts zien dat de waarden van het 3-uurs ^{131}I -opneming onderzoek verkregen op het moment dat tot euthyreoidie was geconcludeerd, bij de groep patiënten met een multinodulair struma gemiddeld significant hoger waren dan die in de groep patiënten met de ziekte van Graves ($p < 0.01$). Hoewel de daling van de 3-uurs ^{131}I -opneming bij de patiënten met een multinodulair struma niet significant geringer was dan bij de patiënten met de ziekte van Graves zou de significant hogere ^{131}I -opneming na 3 uur op het moment van het bereiken van euthy-

Tabel VIII-10 – Vergelijking van de gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek verricht voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I en die verkregen op de datum waarop tot euthyreoidie was geconcludeerd, met daarbij het berekende verschil tussen de uitkomsten op beide data, van patienten met de ziekte van Graves met die van patienten met een multinodulair struma

^{131}I -opneming in de schildklier	ziekte van Graves n=96		multinodulair struma n=11
1. voor de 1e dosis ^{131}I			
na 3 uur	51.3 ± 13.4	n.s.	50.1 ± 12.3
% na 24 uur	64.9 ± 9.1		66.0 ± 7.9
2. op datum euthyreoidie			
na 3 uur	18.5 ± 6.4 n=83	p < 0.01	25.4 ± 4.2 n=7
% na 24 uur	37.4 ± 13.0 n=76	n.s.	46.5 ± 7.9 n=6
3. verschil 1 – 2			
Δ na 3 uur	33.3 ± 15.4	n.s.	25.0 ± 16.3
% Δ na 24 uur	28.3 ± 16.7	n.s.	16.0 ± 11.9

reoidie bij de patienten met een multinodulair struma wellicht een bijdrage kunnen leveren ter verklaring van het relatief vaker voorkomen van een recidief van hyperthyreoidie bij patienten met een multinodulair struma dan bij de patienten met de ziekte van Graves (zie ook het zevende hoofdstuk).

GEGEVENS VAN DE BEHANDELING IN HET PROTOCOL

De mediane dosis ^{131}I die nodig was om euthyreoidie te bereiken was in de Graves-groep 3.9 mCi en bij de patienten met een multinodulair struma 7.5 mCi (tabel VIII-11).

Hoewel de toegediende dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken niet significant verschilde tussen beide groepen patienten moet erop

Tabel VIII-11 – Vergelijking van gegevens betreffende het schema van behandeling tussen patiënten met de ziekte van Graves en patiënten met een multinodulair struma

	ziekte van Graves n=96	multinodulair struma n=11
^{131}I toegediend mCi	3.9* (2 – 36)	7.5* (2 – 28)
aantal doses		
1	n=36	n=2
2	n=27	n=3
3	n=14	n=2
≥4	n=19	n=4
duur toediening thyreo- statica na de 1e therapeu- tische dosis ^{131}I	1.0* (0.4 – 4.7)	1.8* (0.4 – 4.1)
jaar		

* mediaan
(spreiding)

worden gewezen dat het aantal patiënten met een multinodulair struma wellicht te klein was om toch betekenisvolle verschillen statistisch aan het licht te brengen. In de Graves-groep werden na toediening van ten hoogste 4 mCi ^{131}I 63 patiënten euthyreoot. De overige 33 patiënten hadden 6 of meer mCi ^{131}I nodig. In de groep patiënten met een multinodulair struma waren deze aantallen patiënten respectievelijk 5 en 6. Ook dit verschil tussen beide diagnose-groepen was niet significant. Zulks geldt ook voor de duur van de behandeling met thyreostatica vanaf het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I tot het bereiken van euthyreoidie.

Op dezelfde wijze als in paragraaf 2 in dit hoofdstuk is in tabel VIII-12 het drietal grootheden dat van betekenis kan zijn voor het effect van de behandeling met radioactief jodium, berekend en vergeleken. Het aantal mCi dat in de schildklier werd opgenomen was niet verschillend tussen beide groepen patiënten. Zulks gold ook voor de dosis ^{131}I die berekend naar de duur van de behandelingsperiode, per dag werd toegediend. Ook de stralingsdosis die volgens berekening in de schildklier was geabsorbeerd, was gemiddeld niet significant verschillend tussen de groep

Tabel VIII-12 – Vergelijking van gegevens betreffende de behandeling, verkregen na berekening, tussen patiënten met de ziekte van Graves en patiënten met een multinodulair struma

	ziekte van Graves n=96	multinodulair struma n=11
aantal mCi in schildklier opgenomen	4.2 ± 4.3	6.6 ± 6.1
aantal µCi toegediend per dag	15.6 ± 3.1	15.9 ± 5.5
stralingsdosis in de schild- klier geabsorbeerd	8884 ± 7994	12663 ± 22469
rad	n=69	n=10

patiënten met een ziekte van Graves en de groep patiënten met een multinodulair struma. De betekenis van de statistische bewerking wordt ook hier beperkt door het kleine aantal patiënten met een multinodulair struma en ook door de aanzienlijke spreiding van de stralingsdosis binnen de laatste groep.

In paragraaf 3 van het vijfde hoofdstuk werden de patiënten met de ziekte van Graves ingedeeld in twee groepen: patiënten met duidelijke oogverschijnselen en patiënten zonder oogverschijnselen. Daar werd beschreven dat deze beide groepen patiënten zich wat betreft gegevens verzameld voor de start van het behandelingschema, niet onderscheiden, behoudens een verschil in gemiddelde leeftijd op het moment van toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I . De gemiddelde dosis ^{131}I , nodig om euthyreoidie te bereiken was niet significant anders in de groep patiënten met oogverschijnselen dan in de groep zonder oogverschijnselen.

Resumerend bleek dat de dosis ^{131}I en de duur van de toediening van thyreostatica binnen het protocol gemiddeld niet significant verschillend was tussen de groep patiënten met de ziekte van Graves en de groep patiënten met een multinodulair struma. Zulks gold ook voor het aantal mCi dat in de schildklier werd opgenomen en het berekend aantal µCi's per dag en de stralingsdosis geabsorbeerd in de schildklier.

§ 4. Samenvatting

De in de vorige paragrafen beschreven resultaten van analyse van gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek, verkregen voor de start van het schema van behandeling, de aard van de behandeling in het verleden of de diagnose ziekte van Graves casu quo multinodulair struma bleken voor de individuele patiënt geen duidelijke voorspellende waarde te hebben wat betreft het aantal mCi's nodig om euthyreoidie te bereiken en te behouden. Voorlopig lijkt het derhalve niet zinvol om bij de opzet van een schema van behandeling, bestaande uit toediening van gefractioneerde lage doses radioactief jodium en thyreostatica, met gegevens als hierboven beschreven rekening te houden.

DOSISBEREKENINGEN EN STRALINGSDOSIS

Zoals beschreven in het tweede hoofdstuk werden de patiënten in deze studie behandeld met tevoren vastgestelde kleine doses radioactief jodium. Deze dosis werd groter indien twee gefractioneerde doses van 2 mCi eerder onvoldoende effect hadden gesorteerd. Hierbij werd geen rekening gehouden met factoren als mate van hyperthyreoïdie, voorgeschiedenis, grootte van de schildklier etc. Onze wijze van dosering van radioactief jodium wijkt daarom duidelijk af van die van vele auteurs in de literatuur (Beling en Einhorn, 1961; Segal e.a., 1961; Dunn en Chapman, 1964; Nofal e.a., 1966; Smith en Wilson, 1967; Goolden en Russell Fraser, 1969; Jackson, 1971; Bland en Hays, 1972; Rapoport e.a., 1973; Reinwein e.a., 1973; Cevallos e.a., 1974; Glanzmann e.a., 1975; Safa en Skilleen, 1975; Roudebush e.a., 1977; Spencer, 1978; Steinbach e.a., 1979). Zij laten de grootte van de toe te dienen dosis ^{131}I bepalen door meer en minder exacte gegevens zoals de grootte van de schildklier en de mate van opneming van een speurdosis ^{131}I in de schildklier. Hierbij wordt beoogd dat een tevoren vastgesteld aantal μCi ^{131}I per gram schildklierweefsel in de schildklier wordt opgenomen. Het zal duidelijk zijn dat naarmate het aantal μCi dat per gram weefsel wordt gereteneerd hoger wordt gekozen, het percentage patiënten dat na de behandeling hypothyreooot wordt groter zal zijn. Nofal e.a. (1966) streefden naar een dosis van 185 μCi per gram schildklierweefsel. Na 10 jaar was 70% van de op deze wijze behandelde patiënten hypothyreooot. Smith en Wilson (1967) lieten zien dat bij halvering van een conventionele dosis ^{131}I de frequentie van hypothyreoïdie belangrijk afnam. Paripassu steeg het aantal patiënten dat na toediening van één dosis ^{131}I nog hyperthyreooot bleef en het aantal patiënten dat na een periode van euthyreoïdie een recidief van hyperthyreoïdie ontwikkelde. Kiest men voor een middenweg, waarbij noch kans op hypothyreoïdie, noch de kans op recidief van hyperthyreoïdie onaanvaardbaar hoog is dan

wordt bij de dosisberekening gestreefd naar een concentratie in de schildklier van 80–100 μCi per gram klierweefsel (Spencer, 1978; Beierwaltes, 1978). Vanuit de ervaring dat bij hantering van deze wijze van berekening patiënten met kleine schildklieren vaak hypothyreoot werden en patiënten met een grote schildklier nogal eens een recidief kregen werd een extra correctie voor het gewicht van de schildklier toegepast (Goolden en Russell Fraser, 1969a; DeGroot, 1975).

Bij al deze benaderingswijzen wordt ervan uitgegaan dat de gevoeligheid van het schildklierweefsel voor ioniserende straling in verschillende schildklieren gelijk zal zijn en dat daarom een gelijke concentratie van het radionuclide een vergelijkbaar biologisch effect zal sorteren. In ons behandelingschema wordt niet a priori uitgegaan van een gelijke gevoeligheid, maar wordt de gevoeligheid in de tijd getoetst door het effect van herhaalde toediening van kleine doses ^{131}I elk half jaar te evalueren. De benaderingswijze waarbij gebruik wordt gemaakt van berekeningen ter bepaling van de grootte van de dosis en onze wijze van behandeling met tevoren vastgestelde doses, verschillen dus wezenlijk van elkaar. Zoals in de doelstelling van dit proefschrift werd aangegeven willen wij een poging doen de waarde van dosisberekeningen te toetsen. Helaas is dit niet mogelijk via vergelijking met een controle-groep. Binnen het voorliggende studiemateriaal wordt, waar mogelijk, nagegaan of dosisberekeningen die waarde in zich dragen die door de hierboven genoemde auteurs daaraan wordt toegekend.

In paragraaf 1 van dit hoofdstuk worden de in de literatuur frequent gehanteerde wijzen van berekening van toe te dienen doses ^{131}I kort uiteengezet. In paragraaf 2 worden de in ons behandelingschema toegediende doses vergeleken met die welke zouden zijn toegediend na berekening volgens eerder beschreven formules. Paragraaf 3 is gewijd aan een bespreking van de stralingsdosis die volgens berekening werd geabsorbeerd in de schildklier na behandeling met ^{131}I volgens het eigen schema van behandeling. In paragraaf 4 wordt een poging gedaan te analyseren welke gegevens gehanteerd bij de berekeningen ter bepaling van de grootte van de toe te dienen dosis ^{131}I betrouwbaar lijken en zal worden nagegaan of er nog andere factoren te herkennen zijn die een rol van betekenis spelen.

§ 1. Gangbare dosisberekeningen

Grofweg kunnen 4 wijzen van berekeningen ter bepaling van de grootte van de toe te dienen dosis ^{131}I worden onderscheiden:

- a. Bij het bepalen van de per os toe te dienen dosis ^{131}I wordt alleen rekening gehouden met het gewicht van de schildklier. Hierbij wordt gewoonlijk een dosis van 80–300 μCi per gram schildklierweefsel toegediend (Dunn en Chapman, 1964; Nofal e.a., 1966; Goolden en Russell Fraser, 1969a). De eerstgenoemde auteurs dienden 160 μCi per gram geschat schildkliergewicht toe. De formule ter berekening van de per os toe te dienen dosis luidt:

$$\text{aantal mCi} = \frac{\text{gewicht schildklier (g)} \times 160 (\mu\text{Ci/g})}{1000} \quad (1)$$

Het gewicht van de schildklier kan worden geschat bij palpatie of worden berekend via planimetrie van de schildklierfiguur op de scan en omrekening met behulp van de formule volgens Doering (1957)

$$\text{gewicht schildklier (g)} = 0.326 \times \sqrt{(\text{scanoppervlak})^3}$$

- Het oppervlak van de scan wordt hierbij uitgedrukt in cm^2
- b. Bij berekening van de hoeveelheid per os toe te dienen ^{131}I wordt niet alleen rekening gehouden met het gewicht van de schildklier maar ook met de grootte van de opname van ^{131}I in dit orgaan. Hierbij wordt er naar gestreefd zoveel mCi toe te dienen dat een standaard hoeveelheid ^{131}I per gram schildklierweefsel wordt opgenomen. Spencer (1978) gaf zoveel radioactief jodium per os dat 80 μCi per gram geschat schildkliergewicht in dat orgaan werd gere-tineerd. De wijze van berekening van de oraal toe te dienen dosis is weergegeven in de onderstaande formule:

$$\text{aantal mCi} = \frac{\text{gewicht schildklier (g)} \times 80 (\mu\text{Ci/g})}{^{131}\text{I-opname in de schildklier (\%)} \times 10} \quad (2)$$

De grootte van de opname van ^{131}I wordt bepaald met behulp van een speurdosis. Gewoonlijk wordt de waarde gehanteerd 24 uur na toediening van een speurdosis.

- c. Eenzelfde berekening als onder b beschreven maar het aantal μCi dat per gram schildklierweefsel wordt opgenomen is nu niet gefixeerd maar men laat dit toenemen met de grootte van de schildklier (DeGroot, 1975). Deze wijze van berekening werd ontwikkeld vanuit de ervaring dat na berekening met een standaard aantal opgeno-

Tabel IX-1

geschat gewicht van de schildklier gram	aantal μCi op te nemen in de schildklier per gram weefsel
10 – 20	40
21 – 30	45
31 – 40	50
41 – 50	60
51 – 60	70
61 – 70	75
71 – 80	80
81 – 90	85
91 – 100	90
> 100	100

men μCi 's per gram schildklierweefsel – bijvoorbeeld 50 μCi per gram weefsel – patiënten met een niet palpabele schildklier nogal eens een recidief van hyperthyreoidie kregen (Goolden en Russell Fraser, 1969a; DeGroot, 1975). DeGroot (1975) hanteert bij deze wijze van berekening gegevens uit tabel IX-1. De berekening van de per os toe te dienen dosis radioactief jodium verloopt dan als volgt:

$$\text{aantal mCi} = \frac{\text{gewicht schildklier (g)} \times \text{aantal } \mu\text{Ci/g (tabel IX-1)}}{^{131}\text{I-opneming in de schildklier (\%)} \times 10} \quad (3)$$

- d. Er wordt naar gestreefd zoveel mCi per os toe te dienen dat een tevoren vastgestelde stralingsdosis aan de schildklier wordt afgegeven. Gewoonlijk wordt gestreefd naar een stralingsdosis van 3.000 – 10.000 rad. Bij de berekening worden de grootte van de schildklier, de mate van opneming van ^{131}I in de schildklier en de effectieve halveringstijd van het radionuclide in de schildklier betrokken. De stralingsdosis die als gevolg van zowel β - als γ -straling in de schildklier wordt geabsorbeerd na toediening van een dosis ^{131}I per os kan als volgt worden berekend:

$$\text{geabsorbeerde stralingsdosis = (rad)} = \frac{(3.7 \times 10^4) (8.64 \times 10^4) (1.433) (\epsilon \text{UA}) \times T_{1/2} \times 10}{6.24 \times 10^7 \times \text{g}}$$

waarin

3.7×10^4 = aantal desintegraties per seconde per μCi

8.64×10^4 = aantal seconden per dag

1.433 = omrekeningsfactor van $T_{1/2}$ naar gemiddelde verblijfsduur

ϵ = effectief geabsorbeerde energie van ^{131}I in de schildklier (MeV)

U = procentuele opname van ^{131}I in de schildklier na toediening per os, gecorrigeerd voor fysisch verval

A = per os toegediende activiteit in mCi

$T_{1/2}$ = effectieve (resultante van biologische en fysische) halveringstijd van ^{131}I in de schildklier in dagen

10 = factor voor omrekening van fractie naar percentage en van μCi naar mCi

6.24×10^7 = aantal MeV geabsorbeerd per gram per rad

g = gewicht van de schildklier in grammen.

Het produkt van alle constanten in de formule is 738. Voor de effectief geabsorbeerde energie (ϵ) van ^{131}I in de schildklier wordt gewoonlijk een waarde van 0.23 MeV gebruikt (I.C.R.P. II, 1959). De formule wordt dan

$$\text{geabsorbeerde stralingsdosis (rad)} = \frac{\text{opname in de schildklier (\%)} \times \text{toegediende dosis } ^{131}\text{I (mCi)} \times T_{1/2} \text{ (dag)}}{\text{gewicht schildklier (g)}} \quad (4)$$

De in de schildklier geabsorbeerde stralingsdoses die in dit hoofdstuk worden opgegeven zijn met deze formule berekend.

Wanneer gestreefd wordt naar een tevoren vastgestelde stralingsdosis kan met behulp van bovenstaande formule ook de per os toe te dienen dosis ^{131}I worden bepaald:

$$\text{aantal mCi} = \frac{\text{gewenste stralingsdosis (rad)} \times \text{gewicht schildklier (g)}}{170 \times \text{opname in de schildklier (\%)} \times T_{1/2} \text{ (dag)}} \quad (5)$$

In het vervolg van dit hoofdstuk wordt regelmatig gesproken over de wijzen van berekening van toe te dienen doses radioactief jodium volgens Spencer en die volgens DeGroot. Berekening volgens de eerstgenoemde auteur betekent dat zoveel ^{131}I per os wordt toegediend dat 24 uur later een hoeveelheid van $80 \mu\text{Ci}$ per gram geschat gewicht in de schildklier aanwezig is (formule 2). Bij de rekenwijze volgens DeGroot is het aantal μCi per gram schildklierweefsel niet gefixeerd maar neemt toe

naarmate het gewicht van de schildklier groter is volgens gegevens uit tabel IX-1 (formule 3).

§ 2. Vergelijking van de in ons schema van behandeling toegediende doses ^{131}I met de doses berekend aan de hand van gangbare formules

In deze paragraaf worden de in het eigen schema van behandeling toegediende doses ^{131}I vergeleken met die welke zouden zijn toegediend wanneer de rekenwijze volgens Spencer en die volgens DeGroot was toegepast (zie respectievelijk formule 2 en 3 in de vorige paragraaf). Bij het uitvoeren van dosisberekeningen werd voor de procentuele opname van ^{131}I in de schildklier de waarde gebruikt welke gemeten was 24 uur na toediening van een speurdosis. Dit onderzoek was verricht kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I . Het gewicht van de schildklier werd berekend uit het oppervlak van de schildklierfiguur op de scan volgens de methode beschreven in de voorgaande paragraaf.

2.1. VERGELIJKING VAN DE TOEGEDIENDE MET DE BEREKENDE DOSIS ^{131}I BINNEN DE GROEP VAN 128 PATIENTEN DIE VOLGENS PROTOCOL WERDEN BEHANDELD

In tabel IX-2 is voor de 128 patiënten die volgens schema werden behandeld, weergegeven hoeveel mCi ^{131}I in totaal werd toegediend en hoeveel mCi bij die patiënten als 1e therapeutische dosis ^{131}I zou zijn gegeven indien gangbare formules voor dosisberekening waren gebruikt. De in ons schema van behandeling toegediende doses ^{131}I waren gemiddeld niet significant verschillend van de doses die volgens gangbare berekeningen ter bepaling van de toe te dienen dosis zouden zijn toegediend.

In tabel IX-3 is opgegeven hoeveel patiënten in ons behandelingschema euthyreoot werden na toediening van in totaal 4 mCi of minder en na meer dan 8 mCi. Ditzelfde is opgegeven voor de berekende dosis volgens Spencer en DeGroot waarbij er van wordt uitgegaan dat alle patiënten na toediening van 1 maal een berekende dosis euthyreoot worden. Volgens de rekenwijze van Spencer zou 69% van de patiënten als eerste dosis meer dan 4 mCi gekregen hebben. In ons behandelingschema was 34% van de patiënten na toediening van ten hoogste 4 mCi nog niet euthyreoot geworden. Dit verschil was significant ($p < 0.001$). DeGroot

Tabel IX-2 – De in totaal toegediende doses ^{131}I en de doses ^{131}I die, gebruik makend van formules, zouden zijn toegediend, bij 128 volgens protocol behandelde patiënten

dosis ^{131}I toegediend mCi	n= 128	6.5 \pm 6.7 3.9* (2 – 36)
dosis ^{131}I berekend volgens Spencer** mCi	n=94	6.6 \pm 5.3 4.9* (1.3 – 41.7)
dosis ^{131}I berekend volgens DeGroot*** mCi	n=94	6.0 \pm 7.1 3.5* (0.7 – 52.1)

* mediaan
(spreiding)

** 80 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel

*** 40–100 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel, afhankelijk van het gewicht van de schildklier

zou volgens zijn wijze van berekening aan 44% van de patiënten als 1e dosis meer dan 4 mCi ^{131}I hebben toegediend. Hierbij moet worden opgemerkt dat vanuit zijn kliniek gerapporteerd werd dat 1 jaar na toediening van de 1e dosis ^{131}I 24% van de patiënten nog hyperthyreoot was (Roudebush e.a., 1977). Dit illustreert hoe hachelijk het is om gesommeerde doses (totale dosis in fracties toegediend) die tot euthyreoidie hadden geleid te vergelijken met berekende doses waarvan het effect nog moet worden afgewacht.

Bovengenoemde berekeningen werden ook nog op een andere wijze uitgevoerd. Hierbij werd het gewicht van de schildklier niet verkregen uit omrekening van de grootte van de schildklierfiguur op de scan maar geschat bij palpatie. Zoals in het derde hoofdstuk werd beschreven werd de grootte van de schildklier ingedeeld in graden na palpatie. Voor de berekeningen werd – arbitrair – aangenomen dat een schildklier graad 0 (niet palpabel) een gewicht had van 20 gram, graad I (juist palpabel, maar niet zichtbaar bij normale stand van het hoofd) 50 gram, graad II (zichtbaar bij normale houding) 75 gram en graad III (groot struma, zonder tekenen van vernauwing van de trachea) 100 gram. Er was een redelijke correlatie tussen het schildkliergewicht berekend uit de scan

Tabel IX-3 – Dosisbehoefte bij gegeven en berekende doses ^{131}I ter verkrijging van euthyreoidie bij 128 volgens protocol behandelde patiënten

dosis ^{131}I	eigen behan- delschema n=84	Spencer schildkliergewicht berekend uit		DeGroot schildklierge- wicht berekend uit	
		scan n=94	palpatie n=76	scan n=94	palpatie n=76
< 4 mCi	66%	31%	4%	56%	8%
> 8 mCi	20%	21%	62%	21%	61%

en het gewicht verkregen na indeling van de grootte van de schildklier in graden ($r=0.31$, $n=63$, $p < 0.02$). Het aantal mCi dat volgens bovengenoemde benadering van de grootte van de schildklier na berekening volgens Spencer zou worden toegediend was gemiddeld 8.9 ± 3.2 mCi en was significant groter dan de dosis die in ons schema van behandeling werd toegediend ($p=0.02$). Slechts 4% van de patiënten zou een dosis van 4 mCi of minder gekregen hebben, daarentegen 62% een dosis van meer dan 8 mCi. De spreiding van de toe te dienen doses ^{131}I varieerde van 2.3 tot 20.4 mCi en was dus aanzienlijk kleiner dan na berekening van de dosis met behulp van het schildkliergewicht afgeleid van de grootte van het oppervlak op de scan.

Ditzelfde gold voor de wijze van berekening volgens DeGroot. Werden volgens zijn rekenwijze en met behulp van het schildkliergewicht verkregen door schatting bij palpatie, de toe te dienen doses berekend dan zou gemiddeld 8.9 ± 4.5 mCi zijn toegediend. Deze dosis was significant groter dan de dosis die in ons behandelingschema werd gegeven ($p < 0.001$). De spreiding varieerde daarbij van 1.1 tot 25.5 mCi, terwijl 8% van de patiënten 4 mCi of minder en 61% meer dan 8 mCi gekregen zou hebben.

2.2. VERGELIJKING VAN TOEGEDIENDE EN BEREKENDE DOSES ^{131}I TUSSEN PATIENTEN DIE NA BEHANDELING VOLGENS PROTOCOL EUTHYREOOT BLEVEN, PATIENTEN DIE EEN RECIDIEF VAN HYPERTHYREOIDIE KREGEN EN PATIENTEN DIE HYPOTHYREOOT WERDEN

In tabel IX-4 wordt de in totaal binnen het schema van behandeling toegediende dosis ^{131}I en de doses die op basis van berekeningen

Tabel IX-4 – Vergelijking van totaal toegediende dosis ^{131}I en de dosis ^{131}I die via berekening zou worden toegediend tussen 107 patienten die euthyreoot bleven gedurende follow-up, 16 patienten die een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelden en 5 patienten die hypothyreoot werden gedurende follow-up

	euthyreoidie n=107		recidief n=16		hypothy- reoidie n=5
dosis ^{131}I	6.7 ± 6.6		4.9 ± 7.5		7.2 ± 5.2
toegediend in	4.0*	p < 0.05	2.5*	p < 0.05	5.3*
eigen schema	(2 – 36)		(2 – 32)		(4 – 16)
dosis ^{131}I be- rekend volgens	6.5 ± 5.4 4.9*	n.s.	7.8 ± 4.3 6.6*	p < 0.05	2.7 ± 0.9 2.9*
Spencer**	(1.3 – 41.7)		(1.8 – 15.6)		(1.7 – 3.6)
mCi	n=79		n=12		n=3
dosis ^{131}I be- rekend volgens	5.9 ± 7.3 3.2*	n.s.	7.3 ± 6.2 5.0*	p < 0.05	1.6 ± 0.7 1.6*
DeGroot***	(0.7 – 52.1)		(0.9 – 19.6)		(0.9 – 2.3)
mCi	n=79		n=12		n=3

* mediaan
(spreiding)

** 80 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel (formule 2)

*** 40–100 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel, afhankelijk van het gewicht van de schildklier (formule 3)

zouden zijn toegediend vergeleken tussen 107 patienten, die gedurende follow-up euthyreoot bleven, 16 patienten die een recidief kregen en 5 patienten die gedurende follow-up hypothyreoot werden. Zoals reeds in het zevende hoofdstuk werd beschreven was aan de groep patienten die een recidief van hyperthyreoidie kreeg na het beëindigen van het schema van behandeling gemiddeld significant minder ^{131}I toegediend dan aan de groep patienten die euthyreoot bleef ($p < 0.05$). Bij dosisberekeningen volgens Spencer en DeGroot zou aan de recidiefgroep een niet significant andere dosis radioactief jodium zijn toegediend dan aan de groep patienten die gedurende follow-up euthyreoot bleef. Aan de groep patienten die na behandeling hypothyreoot werd was in ons

schema niet significant meer ^{131}I toegediend dan aan de groep patiënten die euthyreoot bleef gedurende follow-up. De gemiddeld toe te dienen doses berekend volgens de methode van Spencer en DeGroot waren in de hypothyreoïdie-groep wat lager dan in de groep patiënten die euthyreoot bleef en ook lager dan in de recidief-groep (beide p-waarden < 0.05). Vergelijken wij nu binnen de 3 groepen patiënten afzonderlijk de in het eigen schema toegediende doses ^{131}I met die berekend volgens Spencer en DeGroot dan worden geen duidelijke verschillen gevonden. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het aantal patiënten in de hypothyreoïdie-groep te klein was om wellicht toch betekenisvolle verschillen langs statistische weg aan het licht te brengen. Zowel volgens Spencer als volgens DeGroot zou aan de patiënten die later hypothyreoot werden minder dan 4 mCi zijn toegediend. Echter 3 van de 5 patiënten die in het eigen schema later hypothyreoot werden, waren volgens onze normen nog hyperthyreoot na toediening van in totaal 4 mCi ^{131}I !

2.3. VERGELIJKING VAN TOEGEDIENDE EN BEREKENDE DOSES ^{131}I TUSSEN PATIENTEN DIE EUTHYREOOT BLEVEN NA RESPECTIEVELIJK 2, 4, 6-8 EN 10 OF MEER mCi ^{131}I

In tabel IX-5 zijn de 107 patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up ingedeeld in 4 groepen op basis van de dosis ^{131}I die in ons behandelingschema nodig was om euthyreoidie te bereiken. De tabel laat zien hoeveel radioactief jodium als 1e dosis zou zijn gegeven wanneer de toe te dienen dosis ^{131}I was berekend volgens Spencer en volgens DeGroot. De berekende doses ^{131}I , die zouden moeten worden toegediend om euthyreoidie te bereiken waren niet significant verschillend tussen de 4 groepen patiënten ingedeeld naar doses ^{131}I die in het eigen schema tot euthyreoidie leidden. Dit gold zowel voor de toe te dienen dosis berekend volgens Spencer als voor die berekend volgens DeGroot. Slechts 4% van de patiënten die euthyreoot werden na toediening van 2 mCi zou volgens Spencer een dosis ^{131}I van 2 mCi of minder gehad hebben. Volgens de rekenwijze van DeGroot zou 30% van die patiënten een dergelijk lage dosis gekregen hebben. Voor de groep patiënten die euthyreoot werd na toediening van in totaal 4 mCi waren deze percentages 31 volgens Spencer en 65 volgens DeGroot.

Vergelijken wij nu binnen elk van de 4 bovengenoemde groepen afzonderlijk de in totaal toegediende dosis met de volgens gangbare formules berekende dosis dan blijkt dat na berekening van de toe te dienen dosis volgens Spencer aan de groepen patiënten die euthyreoot werden

Tabel IX-5 – Vergelijking van toegediende en berekende doses ^{131}I tussen 4 groepen patienten die euthyreoot bleven na 2, 4, 6-8 en 10 of meer mCi ^{131}I

	n=38	n=30	n=16	n=23
dosis ^{131}I toegediend mCi	2	4	7.8 ± 0.7 7.9* (6 – 8)	17.1 ± 6.9 15.3* (10 – 36)
dosis ^{131}I berekend volgens Spencer** mCi	7.0 ± 8.3 4.7* (1.3 – 41.7) n=23	5.6 ± 3.7 4.4* (2.2 – 19.2) n=26	5.8 ± 2.7 5.6* (2.1 – 11.6) n=13	7.7 ± 4.8 5.9* (2.5 – 16.0) n=17
dosis ^{131}I berekend volgens DeGroot*** mCi	6.5 ± 10.9 2.9* (0.7 – 52.1) n=23	4.8 ± 5.2 2.7* (1.2 – 24.0) n=26	4.9 ± 3.4 4.2* (1.1 – 12.3) n=13	7.6 ± 6.4 5.1* (1.2 – 20.0) n=17

* mediaan
(spreiding)

** 80 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel (formule 2)

*** 40 – 100 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel, afhankelijk van het gewicht van de schildklier (formule 3)

na 2 en na 4 mCi significant meer ^{131}I zou zijn toegediend en aan de groepen 6-8 mCi en 10 mCi of meer significant minder ^{131}I dan in ons schema van behandeling nodig bleek. Ditzelfde gold voor de rekenwijze volgens DeGroot met uitzondering van de 4 mCi groep. Deze groep zou volgens DeGroot geen significant andere dosis hebben gekregen dan die in ons protocol werd toegediend. Daarbij moet wel worden bedacht dat er stilzwijgend van is uitgegaan dat de volgens berekening toe te dienen dosis in één keer het verdwijnen van hyperthyreoidie tot gevolg zou hebben. Aan het slot van paragraaf 2 sub 4 wordt hierop nader ingegaan.

Het lijkt de vraag of een gesommeerde dosis mag worden vergeleken met een dosis die in een keer wordt toegediend. Daarom wordt in de volgende paragraaf onze wijze van dosering nog op een andere wijze vergeleken met die volgens gangbare berekening.

2.4. VERGELIJKING VAN DE TOEGEDIENDE EN BEREKENDE DOSES ^{131}I TUSSEN PATIENTEN DIE EUTHYREOOT BLEVEN NA TOEDIENING VAN EEN DOSIS VAN 2 mCi EN PATIENTEN DIE NA EEN DERGELIJKE DOSIS ^{131}I NOG HYPERTHYREOOT WAREN

In de voorafgaande paragraaf werd de totale dosis ^{131}I die in fracties werd toegediend vergeleken met één dosis ^{131}I , berekend via formules die in één keer zou zijn toegediend. Om dit bezwaar te ondervangen wordt hieronder nagegaan hoeveel mCi ^{131}I , via de eerder genoemde formules, zou zijn toegediend aan de groep patiënten, die in het hier gehanteerde schema van behandeling euthyreoot werd na één dosis van 2 mCi ^{131}I (zie tabel IX-6).

Zoals eerder werd beschreven zou volgens de rekenwijzen van Spencer en DeGroot gemiddeld significant meer ^{131}I zijn toegediend dan de dosis van 2 mCi die tot euthyreoidie leidde. Volgens Spencer zou aan slechts 4% en volgens DeGroot 31% van de patiënten een dosis van 2 mCi of minder moeten worden toegediend. Indien bij de berekening van de toe te dienen dosis het gewicht van de schildklier niet werd afgeleid uit de scan maar verkregen via palpatie, zoals beschreven in paragraaf 2.1. van dit hoofdstuk dan zou volgens Spencer géén patiënt en volgens DeGroot 4% van de patiënten een dosis ^{131}I lager dan 2 mCi hebben gekregen. Zoals uit tabel IX-6 blijkt zou aan de groep patiënten die na toediening van 2 mCi nog hyperthyreoot was, na berekening volgens Spencer en DeGroot niet meer ^{131}I zijn toegediend dan aan de groep patiënten die euthyreoot bleef na 2 mCi. Beide groepen patiënten zouden dus niet met verschillende doses behandeld zijn. De groep patiënten die hyperthyreoot bleef na toediening van 2 mCi bleek in ons schema in totaal meer mCi nodig te hebben dan volgens elk van beide berekeningen, die volgens Spencer en die volgens DeGroot, als 1e dosis zou zijn toegediend (beide p-waarden < 0.01).

Resumerend kan worden gesteld dat bij gebruik van dosisberekeningen zeker niet minder mCi's zouden zijn toegediend dan de totale dosis die in ons schema van behandeling – in fracties toegediend – tot euthyreoidie bleek te leiden. Wanneer in de dosisberekeningen het bij palpatie geschatte schildkliergewicht wordt gebruikt, dan zijn de volgens berekeningen toe te dienen doses ^{131}I significant groter dan de doses die gefractioneerd werden toegediend en in ons schema van behandeling tot euthyreoidie leidden. Bij toepassing van berekeningen voor het bepalen van de grootte van toe te dienen doses ^{131}I zou aan de recidiegroep gemiddeld meer mCi's en aan de hypothyreoïdie-groep minder mCi's

Tabel IX-6 – Vergelijking van toegediende en berekende doses ^{131}I tussen patiënten die euthyreoot bleven na 2 mCi en patiënten die nog hyperthyreoot waren na een dergelijke dosis

	euthyreoot gebleven na één dosis van 2 mCi ^{131}I n=38	hyperthyreoot ge- bleven na één dosis van 2 mCi ^{131}I n=115
dosis ^{131}I toegediend mCi	2	10.4 ± 9.4 7.7* (2 – 58)
dosis ^{131}I berekend volgens Spencer** mCi	7.0 ± 8.3 4.7* (1.3 – 41.7) n=23	7.1 ± 4.4 5.8* (1.7 – 23.7) n=92
dosis ^{131}I berekend volgens DeGroot*** mCi	6.5 ± 10.9 2.9* (0.7 – 52.1) n=23	6.7 ± 6.2 4.5* (0.9 – 29.6) n=92

* mediaan

(spreiding)

** 80 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel (formule 2)

*** 40-100 μCi in de schildklier na 24 uur per gram weefsel, afhankelijk van het gewicht van de schildklier (formule 3)

zijn toegediend dan in ons schema nodig bleek om euthyreoidie te bereiken. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat na berekening volgens DeGroot aan de hypothyreoidie-groep een dosis zou zijn toegediend die in ons behandelingschema leidde tot persisteren van hyperthyreoidie. De volgens DeGroot en Spencer berekende doses ^{131}I waren niet significant verschillend tussen de 4 groepen patiënten ingedeeld naar – in ons protocol – gebleken behoefte aan ^{131}I om euthyreoidie te bereiken en te behouden. Aan de groep patiënten die euthyreoot werd na 2 mCi zou significant meer ^{131}I zijn toegediend wanneer de dosis volgens gangbare formules zou zijn berekend. Aan de groepen patiënten die in ons schema van behandeling in totaal 6-8 en 10 of meer mCi ^{131}I kregen zou na berekening een significant lagere 1e dosis ^{131}I zijn toegediend dan – in fracties toegediend – langs empirische weg noodzakelijk bleek.

Bij deze rekenwijzen is er, zoals eerder opgemerkt van uitgegaan dat het effect van herhaalde kleine doses gelijk zou kunnen worden gesteld aan het effect van toediening van de som van deze doses in één gift. Het is nodig nog een tweede kanttekening te maken bij de vergelijking van volgens berekening toe te dienen doses ^{131}I die tot euthyreoidie leidden. Er werd stilzwijgend van uitgegaan dat de berekende doses in alle gevallen voldoende zouden zijn om tot euthyreoidie te leiden. Dit is zeker niet altijd het geval: immers DeGroot geeft zelf op dat met zijn wijze van behandeling na 1 jaar slechts 66% van de patiënten euthyreoot bleek, 24% nog hyperthyreoot was en 10% inmiddels hypothyreoot was geworden (Roudebush e.a., 1977). Deze gegevens durden er op dat bij ongeveer een kwart van zijn patiënten een tweede dosis nodig zou zijn om met behulp van radioactief jodium euthyreoidie te bereiken. De in de tabellen opgegeven berekende doses ^{131}I zijn dus gemiddeld zeker lager dan die nodig om hyperthyreoidie in alle gevallen tot verdwijnen te brengen.

§ 3. De in de schildklier geabsorbeerde stralingsdosis

Zoals in paragraaf 1 van dit hoofdstuk werd besproken kan de stralingsdosis die in de schildklier wordt geabsorbeerd door vermelde formule (4) worden berekend. In de hierna volgende vergelijkingen van geabsorbeerde stralingsdoses tussen groepen patiënten werd voor de procentuele opname van ^{131}I in de schildklier de waarde gemeten 24 uur na toediening van een speurdosis gebruikt. Deze waarde werd gemeten kort voor toediening van de 1e therapeutische dosis ^{131}I . Zoals in paragraaf 6 van het zesde hoofdstuk werd aangetoond verschilde deze waarde niet significant van de waarden gemeten vóór elk van de daaropvolgende doses ^{131}I . Bij de vergelijking van de in de schildklier geabsorbeerde stralingsdoses behoeft daarom bij de patiënten die meer dan één dosis ^{131}I nodig hadden geen correctie voor verandering van mate van opname van de achtereenvolgende doses te worden toegepast. Het schildkliergewicht werd berekend uit de scan volgens de methode beschreven in paragraaf 1. Voor de effectieve halveringstijd van ^{131}I in de schildklier werd 5.9 dagen aangenomen (DeGroot, 1975). In de berekeningen werd voor de toegediende dosis de totale dosis ^{131}I gebruikt die in fracties werd toegediend. De aldus berekende stralingsdosis was in de groep van 128 patiënten die volgens schema werd behandeld gemiddeld 9.510 ± 11.674 rad met de uiterste waarden 317 en 75.497 rad (mediaan 6.044 rad). Vierenzeventig procent van de patiënten had een stralings-

dosis in de schildklier geabsorbeerd die volgens berekening lager was dan 10.000 rad.

De 107 patiënten die euthyreoot bleven gedurende follow-up hadden gemiddeld een stralingsdosis geabsorbeerd van 9.362 ± 10.750 rad. Deze stralingsdosis was significant hoger ($p < 0.01$) dan die in de groep van 16 patiënten die na het staken van de behandeling een recidief van hyperthyreoidie kreeg (gemiddeld 7.129 ± 15.870) en significant lager ($p < 0.05$) dan de stralingsdosis in de groep van 5 patiënten die later hypothyreoot werd (gemiddeld 22.929 ± 11.848). Het verschil in stralingsdosis tussen de groep patiënten die euthyreoot bleef en de groep patiënten die later een recidief van hyperthyreoidie kreeg ligt voor de hand, immers de recidief-groep had een lagere ^{131}I -opneming na 24 uur (zie het zevende hoofdstuk), de toegediende dosis was kleiner ($p < 0.05$), terwijl het gewicht van de schildklier niet verschillend was tussen beide groepen patiënten. Ten aanzien van het verschil in geabsorbeerde stralingsdosis tussen de groep patiënten die euthyreoot bleef en de groep die later hypothyreoot werd kan worden opgemerkt dat de toegediende dosis ^{131}I gemiddeld, wat hoger was. Overigens is het aantal patiënten in een van de groepen te klein voor zinvolle statistische bewerkingen. Na indeling van de groep van 107 patiënten, die blijvende euthyreoidie bereikten, naar de dosis ^{131}I die in ons schema werd toegediend, werd voor elke groep de stralingsdosis berekend. Tabel IX-7 laat zien dat de spreiding van geabsorbeerde stralingsdoses enorm groot was binnen elk van de 4 groepen patiënten. De geabsorbeerde stralingsdosis was significant verschillend tussen elk der groepen (alle p-waarden < 0.01). Dit verbaast niet, immers de geabsorbeerde stralingsdosis is recht evenredig met de toegediende dosis in mCi terwijl de andere grootheden die gebruikt werden bij het berekenen van de geabsorbeerde stralingsdosis niet verschillend waren tussen de 4 groepen patiënten (zie het achtste hoofdstuk). Het aantal rads dat per toegediende mCi werd geabsorbeerd was dan ook niet significant verschillend tussen de 4 in tabel IX-7 genoemde groepen patiënten. De groep patiënten die euthyreoot bleef na toediening van één dosis van 2 mCi had gemiddeld een stralingsdosis geabsorbeerd van 3.230 ± 2.070 rad. Daarentegen was de groep van 23 patiënten die 10 mCi of meer nodig had om euthyreoot te worden hyperthyreoot gebleven na toediening van 8 mCi en had op dat moment $8 \times 1.163 = 9.304$ rad geabsorbeerd. De totale groep patiënten die na toediening van 2 mCi nog hyperthyreoot bleef had als gevolg van deze dosis ^{131}I gemiddeld 2.583 ± 1.437 rad geabsorbeerd. Het valt op dat de geabsorbeerde stralingsdosis in de groep patiënten die euthyreoot werd na 2 mCi niet significant hoger was dan die in de groep patiënten

Tabel IX-7 – Vergelijking van geabsorbeerde doses ^{131}I tussen 4 groepen patienten die euthyreoot bleven na 2, 4, 6-8 en 10 of meer mCi ^{131}I

	2 mCi n=38	4 mCi n=30	6-8 mCi n=16	≥ 10 mCi n=23
stralingsdosis geabsorbeerd in de schild- klier rad	3.230 \pm 2.070 n=23	6.101 \pm 2.762 n=26	10.872 \pm 6.095 n=13	21.491 \pm 16.978 n=17
stralingsdosis geabsorbeerd in de schild- klier per toe- gediende mCi rad/mCi	1 615 \pm 1.035 n=23	1.525 \pm 690 n=26	1.417 \pm 757 n=13	1.163 \pm 641 n=17

die na een gelijke dosis radioactief jodium hyperthyreoot bleef!

Resumerend kan worden gesteld dat de groep patienten die later een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelde een significant kleinere stralingsdosis had geabsorbeerd dan de groep patienten die euthyreoot bleef gedurende follow-up en de groep patienten die later hypothyreoot werd. Deze laatste groep patienten had ook een grotere stralingsdosis geabsorbeerd dan de groep patienten die euthyreoot bleef gedurende follow-up.

Binnen de groep patienten die euthyreoot bleef gedurende follow-up bleek dat de geabsorbeerde stralingsdosis hoger was naarmate meer mCi's nodig waren om euthyreoidie te bereiken. De geabsorbeerde stralingsdosis per toegediende mCi ^{131}I was echter niet verschillend tussen de 4 groepen patienten ingedeeld naar gebleken dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken en te behouden.

Hoewel er bij het berekenen van de stralingsdosis geen rekening is gehouden met een van patient tot patient wisselende biologische halveringstijd van het radionuclide in de schildklier, lijkt het bovenstaande toch te illustreren dat het aantal rads, nodig om euthyreoidie te bereiken, een grote variatie vertoont. Het meest treffende argument voor deze stelling wordt wellicht geleverd door de laatste vergelijking in deze paragraaf: de groep patienten die na 2 mCi hyperthyreoot bleef had gemiddeld niet minder stralingsenergie geabsorbeerd dan de groep die

door deze dosis blijvend euthyreoot werd, terwijl ook deze beide groepen vóór de start van de behandeling op geen enkele wijze te onderscheiden waren wat betreft de in het derde hoofdstuk onderzochte gegevens van klinisch en laboratorium-onderzoek!

§ 4. Bespreking van de betrouwbaarheid van de factoren die gebruikt worden bij het berekenen van toe te dienen hoeveelheden radioactief jodium en geabsorbeerde stralingsdoses

Grootheden die bij het hanteren van gangbare formules ter berekening van toe te dienen hoeveelheden radioactief jodium worden gebruikt zijn: het gewicht van de schildklier, de mate van opname van ^{131}I in de schildklier na toediening per os en de effectieve halveringstijd van ^{131}I in dit orgaan. De betrouwbaarheid van deze grootheden wordt hieronder becommentarieerd.

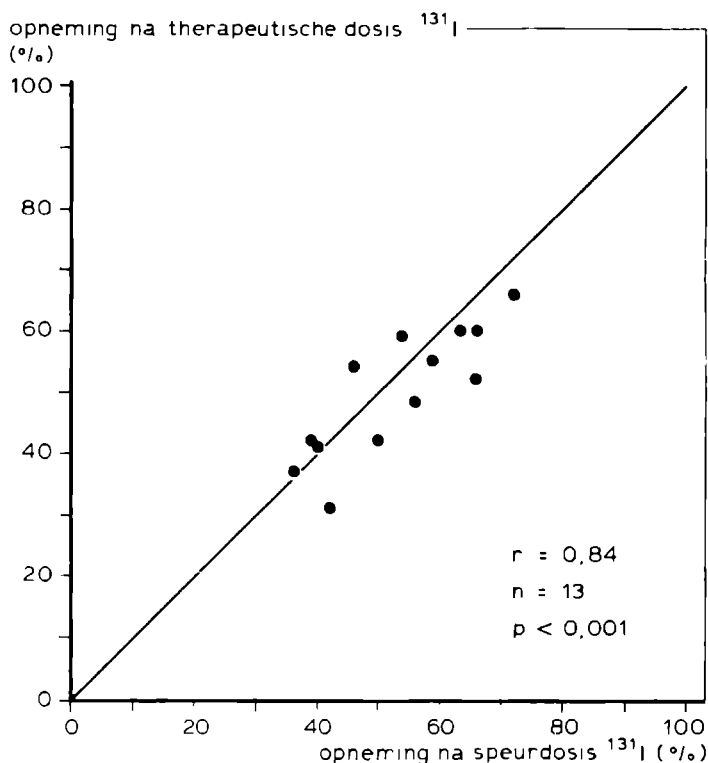
4.1. HET GEWICHT VAN DE SCHILDKLIER

Het is een ervaringsgegeven dat vergelijking van het resultaat van schatting van het schildkliergewicht in de handen van niet zeer ervaren palpatoren met dat van weging na chirurgische verwijdering van de klier grote discrepanties kan opleveren. Hoewel langdurige ervaring in het palperen van schildklieren kan leiden tot een correlatiecoëfficiënt van rond 0.60 tussen het geschatte gewicht en het ware gewicht bepaald na chirurgische verwijdering van de klier (Smith en Wilson, 1967; Bethell en Smith, 1979) werden afwijkingen van meer dan 100% waargenomen. Het gewicht van de schildklier kan ook worden geschat via planimetrie van de schildklierfiguur op een scan van dit orgaan. Voor omrekening van het oppervlak van de schildklierfiguur op een scan naar het gewicht van de schildklier wordt wel de formule gebruikt die in paragraaf 1 werd gegeven. Myhill (1965) liet zien dat de berekening van het schildkliergewicht uit de scan wel nauwkeuriger was dan via palpatie maar desondanks ook van beperkte waarde. Bij de door ons aangenomen normen voor omrekening van gegevens van palpatie naar grammen schildkliergewicht (zie paragraaf 2.1. van dit hoofdstuk) was er wel een significante correlatie tussen het aldus geschatte schildkliergewicht en het oppervlak van de schildklierfiguur op een scan ($p=0.02$, $n=63$), maar de correlatiecoëfficiënt was slechts 0.31. Deze gegevens illustreren dat

schattingen van het schildkliergewicht een aanzienlijke onnauwkeurigheid in zich moeten hebben en zeker voor de individuele patient tot zeer aanzienlijke misrekeningen van toe te dienen doses radioactief jodium kunnen leiden.

4.2. OPNEMING VAN ^{131}I IN DE SCHILDKLIER

Het percentage van de therapeutische dosis dat in de schildklier zal worden opgenomen wordt afgeleid uit een tevoren verricht onderzoek waarbij de opneming in de schildklier 24 uur na toediening van een



Figuur IX-1 – De relatie van de opneming van ^{131}I 24 uur na toediening van een therapeutische dosis ^{131}I met die 24 uur na toediening van een speurdosis ^{131}I . In de figuur is de 45° lijn getrokken

speurdosis wordt bepaald. Bij een klein aantal patiënten ($n=13$) werd de opneming van ^{131}I door de schildklier na toediening van een speurdosis vergeleken met die na toediening van een therapeutische dosis ^{131}I die in grootte varieerde van 2 tot 20 mCi (figuur IX-1). De figuur illustreert een redelijke overeenkomst tussen beide gegevens.

4.3. DE EFFECTIEVE HALVERINGSTIJD VAN EEN THERAPEUTISCHE DOSIS ^{131}I IN DE SCHILDKLIER

Bij een serie door ons behandelde patiënten werd de effectieve halveringstijd van ^{131}I in de schildklier na toediening van een therapeutische dosis ^{131}I gemeten. Deze metingen werden verricht met behulp van een 2x2 inch met thallium geactiveerd natriumjodide-kristal met daaraan gekoppeld een 1-kanaalesspectrometer. De afmetingen van de collimator voldeden aan de richtlijnen opgesteld door de International Atomic Energy Agency (1962). Deze opstelling is geplaatst in de speciale behandelkamer van de afdeling voor endocriene ziekten van het Sint Radboudziekenhuis. Aangezien de metingen werden verricht over een periode die niet langer was dan 7 dagen, mocht, mede gezien het beloop van de curven, van een mono-exponentiële verdwijning uit de schildklier worden uitgegaan. Aldus berekend werd een aanzienlijke variatie in de halveringstijd gevonden: van 2.6 tot 7.1 dagen.

Resumerend blijkt dat de bovenbeschreven onnauwkeurigheden vooral die in de schattingen van het gewicht van de schildklier en in het gebruik van een 'gemiddelde' effectieve halveringstijd van ^{131}I bij het berekenen van toe te dienen doses ^{131}I volgens gangbare formules, tot royale misrekeningen aanleiding kunnen geven. Daaraan kan nog worden toegevoegd dat de effectieve halveringstijd bepaald na toediening van een speurdosis volgens gegevens uit de literatuur aanzienlijk kan verschillen van die na toediening van een therapeutische dosis ^{131}I (Blomfield e.a., 1951; Freedberg e.a., 1952; O'Connor, 1979). Dit laatste gegeven introduceert nog een extra onnauwkeurigheid bij het omrekenen van toegediende doses radioactief jodium in door de schildklier geabsorbeerde stralingsdoses. Bij de omgekeerde procedure – berekening van de toe te dienen dosis ^{131}I op basis van een tevoren, arbitrair, gekozen stralingsdosis – geldt zulks natuurlijk ook.

§ 5. Samenvatting

In dit hoofdstuk is een poging gedaan te analyseren of de grootheden die in conventionele berekeningen ter vaststelling van de benodigde hoeveelheid radioactief jodium om hyperthyreoïdie tot verdwijnen te brengen worden gehanteerd, voldoende intrinsieke waarde hebben om daarmee inderdaad rekening te houden. Daartoe werd nagegaan hoeveel radioactief jodium volgens 2 gangbare rekenwijzen aan onze patiënten zou zijn toegediend. Deze aldus berekende doses werden vervolgens vergeleken met die welke in het eigen behandelingschema leidden tot euthyreoïdie, recidief van hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie. Bij gebruik van de schildklierscan als richtsnoer ter schatting van het gewicht van de schildklier zou gemiddeld volgens berekening niet minder radioactief jodium als eerste dosis zijn toegediend dan de totale dosis in het eigen schema. Wel zou gemiddeld significant meer radioactief jodium zijn toegediend wanneer het schildkliergewicht, geschat bij palpatie, in de formules voor berekeningen was gebruikt. Deze conclusie geldt bij beschouwing van de totale groep van volgens het eigen schema behandelde patiënten. Bij onderscheiding in groepen naar de in totaal in het eigen schema toegediende hoeveelheid radioactief jodium, werd duidelijk dat bij toepassing van de hier bedoelde rekenwijzen aan de patiënten die na toediening van lage doses radioactief jodium euthyreoot werden, niet minder mCi's zouden zijn toegediend dan aan de patiënten die in ons schema 10 mCi of meer radioactief jodium nodig hadden. Bij toepassing van de hier bedoelde rekenwijzen moet dus een hoger percentage hypothyreoïdie verwacht worden dan door ons werd gevonden. Zulks blijkt ook uit gegevens van de groepen van Chapman (Cevallos e.a., 1974) en DeGroot (Roudebush e.a., 1977).

Berekeningen van door de schildklier geabsorbeerde stralingsdoses brachten aan het licht dat de groep patiënten die later een recidief van hyperthyreoïdie ontwikkelden significant minder en de kleine groep die hypothyreoot werd meer stralingsenergie had geabsorbeerd dan de groep die blijvende euthyreoïdie bereikte. Uit andere vergelijkingen blijkt evenwel dat de volgens berekening geabsorbeerde stralingsdosis niet overeenkomt met het uiteindelijke resultaat van behandeling. Immers door patiënten die na 2 mCi blijvende euthyreoïdie bereikten, was gemiddeld niet meer stralingsenergie in de schildklier geabsorbeerd dan door de patiënten die na een dergelijke dosis hyperthyreoot bleven. Redenen hiervoor zijn:

1. de onvoldoende betrouwbaarheid van de grootheden die bij de berekening van de stralingsdosis gebruikt worden

2. de grote variabiliteit in de gevoeligheid van schildklierweefsel voor ioniserende straling die uit de gegevens in de voorgaande paragrafen duidelijk naar voren komt, maar in de praktijk niet anders te benaderen lijkt dan via de behandelingsroute die door ons werd gevolgd waarbij het effect van de gefractioneerde lage doses radioactief jodium successievelijk wordt getoetst.

SLOTBESCHOUWINGEN

Het is ruimschoots aangetoond dat behandeling van hyperthyreoidie met uitsluitend thyreostatica gedurende langere tijd in ten hoogste 50% van de patiënten ook na staken euthyreoidie bewerkstelligt (zie het eerste hoofdstuk). Indien van een recidief van hyperthyreoidie sprake is na zodanige behandeling, is het resultaat nog meer teleurstellend. In dit instituut werd dan een percentage blijvende euthyreoidie van slechts rond 10% gevonden (Wils en Kloppenborg, 1969). In de hier voorliggende studie is allereerst getracht een antwoord te verkrijgen op de vraag of combinatie van thyreostatica en radioactief jodium tot een meer bevredigend resultaat voert. Vervolgens is geanalyseerd met welke factoren bij de bepaling van de dosis ^{131}I rekening gehouden moet worden.

In zekere zin is deze studie geen resultaat van een strikt wetenschappelijk onderzoek. Er is immers geen vooropgezet plan gemaakt patiënten zonder selectie te behandelen óf met thyreostatica alleen óf met de combinatie van thyreostatica en radioactief jodium. Zulks werd in de zeventiger jaren ontoelaatbaar geacht omdat immers al lang vast stond wat het resultaat van behandeling met alleen thyreostatica geweest zou zijn.

Een groep patiënten die tevoren niet met ^{131}I was behandeld, kreeg gedurende ongeveer een half jaar thyreostatica in combinatie met schildklierhormoon, tot euthyreoidie. Bij als onvoldoende beschouwd resultaat of indien sprake was van een recidief van hyperthyreoidie werd met ^{131}I gestart.

Na verantwoording van verkregen gegevens bleek dat de mediane dosis radioactief jodium nodig om euthyreoidie te bereiken in de groep van 128 patiënten, die volgens protocol was behandeld 3.9 mCi bedroeg. De mediane duur van de behandeling met thyreostatica was 1.7 jaar (zie de samenvatting van het zesde hoofdstuk). Gedurende een vervolgorperiode

met een mediane duur van 2.3 jaar werd bij 16 van de 128 patiënten (12.5%) een recidief van hyperthyreoidie waargenomen. Bij 15 van deze 16 patiënten (94%) trad dit op binnen 2 jaar na het staken van de behandeling met thyreostatica.

Van een groep van 117 patiënten die in de jaren voordat ons protocol van behandeling was gestart (1968) in dit instituut alleen met thyreostatica gedurende tenminste 2 jaren werd behandeld bleek 63% een recidief te ontwikkelen en 69 van deze 74 patiënten (94%) kregen dit binnen 2 jaar. Hoewel beide studies in een aantal opzichten niet geheel met elkaar te vergelijken zijn is het niet realistisch te willen ontkennen dat de behandeling van hyperthyreoidie met de combinatie van thyreostatica en kleine doses radioactief jodium zeer veel efficiënter is dan die met thyreostatica alleen.

Hieraan wordt toegevoegd dat slechts 34% van de volgens protocol behandelde patiënten meer dan in totaal 4 mCi radioactief jodium nodig had om volgens onze normen euthyreoidie te bereiken, terwijl aan slechts 20% meer dan 8 mCi in verdeelde doses moest worden toegediend (zie het zesde hoofdstuk).

Bij de hierboven genoemde percentages van het resultaat van behandeling bij gebruik van ons protocol moet men wel bedenken dat een kleine groep die op de peildatum (1 maart 1979) nog geen euthyreoidie had bereikt, niet in deze analyse werd betrokken. De tijd zal daarom moeten leren of deze percentages nog enige wijziging zullen ondergaan (zie het derde hoofdstuk).

Gegevens over het voorkomen van hyperthyreoidie na geslaagde behandeling met de combinatie van thyreostatica en radioactief jodium zijn nauwelijks voorhanden. In een dergelijke studie van Smith en Wilson (1967) blijkt dat de frequentie van het optreden van recidief van hyperthyreoidie zeer laag is, indien de periode tussen het einde van de behandeling en de datum van een controle-onderzoek maar groot genoeg wordt gekozen. Op deze wijze wordt dus uitsluitend het voorkomen van recidieven lang na het beeindigen van de behandeling geteld. In onze studie was er één patient die een recidief ontwikkelde in de periode later dan 2 jaar na het beeindigen van de behandeling. Het aantal eerder opgetreden recidieven was evenals in de serie van Smith en Wilson (1967) veel groter: 15 van 128 volgens protocol behandelde patiënten.

Een van de bezwaren van het gebruik van radioactief jodium in lage doses is het grote percentage patiënten dat na 1 jaar nog niet euthyreoot is geworden. In tabel X-1 zijn onder andere gegevens hierover

bijeengezet. Smith en Wilson (1967) rapporteerden dat na behandeling met gemiddeld 2.8 mCi 65% na 1 jaar nog hyperthyreoot was. In de studie van Goolden en Russell Fraser (1969a) was dit percentage 38% na toediening van gemiddeld 3 mCi (door Rapoport e.a. berekend op 4.702 rad, door ons berekend op 6.008). Rapoport e.a. (1973) vermeldden een percentage hyperthyreoïdie van 54%, berekend 1 jaar na toediening van een gemiddelde eerste dosis van 3.6 mCi. In onze serie was dit percentage in de groep van 128 volgens protocol behandelde patiënten na toediening van 1 of 2 doses (gemiddeld 3.2 mCi), 34%. Het valt dus op dat het percentage hyperthyreoïdie 1 jaar na behandeling in onze serie goed vergelijkbaar is met de resultaten van Goolden en Russell Fraser (1969a), maar in dit opzicht duidelijk gunstiger dan dat van Smith en Wilson (1967) en van Rapoport e.a. (1973). Een verklaring hiervoor is wellicht dat in deze beide laatste studies slechts dan thyreostatica werden gegeven, indien klinische symptomen

Tabel X-1 – Overzicht van resultaten van behandeling met lage doses ^{131}I

Auteurs jaar van publicatie	aantal patiënten	duur follow up jaar	wijze van dosis berekening (berekende stralingsdosis)	gemiddelde dosis ^{131}I mCi	totale dosis ^{131}I mCi	nog hyperthyreoïdie %	hypothyreoïdie %
Smith en Wilson 1967	270	0.5 - 5	3 500 rad	2.8 ± 1.6	2.8 ± 1.6	na 1 jaar 65 na 2 jaar 44	na 1 jaar 4 na 5 jaar 7
Hagen e.a. 1967 later Cevallos 1974	116	0.9 - 2.7	80 $\mu\text{Ci/g}$ per os (5 578 rad)	3.6 ± 0.9	4.2	na 1/2 jaar 26 na 19 maanden 17	na 19 maanden 6 na 5 1/2 jaar 24
Goolden en Russell Fraser 1969	156	0 - 3	60 $\mu\text{Ci/g}$ opgenomen in de schildklier (4 702 rad)	± 3.0		na 1 jaar 38 na 3 jaar 10	
Rapoport e.a. 1973	85	1 - 5	50 $\mu\text{Ci/g}$ opgenomen in de schildklier (4 130 rad)	± 3.6	4.9	na 1 jaar 54 na 2 - 3 jaar 30	na 1 jaar 7 na 2 - 3 jaar 11
Reinwein 1973	334	7 - 16	50 $\mu\text{Ci/g}$ per os***		5.4 ***	na 7 - 16 jaar 2	na 7 - 16 jaar 3
eigen studie 1980	128	0.5 - 10 mediaan 2.3	gefixeerde doses	2	6.5 ± 6.7	na 1 jaar 34	na 0.5 - 10 jaar 4

* De totaal toegediende dosis ^{131}I en de wijze waarop volgens de tekst van het artikel de dosis berekend werd is op generlei wijze met elkaar in overeenstemming te brengen

van hyperthyreoïdie daartoe noopten, terwijl in onze eigen studie en die van Goolden en Russell Fraser gebruik van thyreostatica systematisch werd voorgeschreven. Indien deze veronderstelling juist is dan lijkt het onwaarschijnlijk dat gebruik van thyreostatica zoals wel is beweed (zie het eerste hoofdstuk) een stralenbeschermend effect in de schildklier zou hebben. Veeleer levert vergelijking van deze patiëntenseries een aanwijzing dat bij de gecombineerde behandeling het gebruik van thyreostatica wezenlijk bijdraagt aan het verdwijnen van hyperthyreoïdie. In dit verband moet ook nog de studie van Hagen e.a. (1967) worden genoemd, waarin een opvallend laag percentage (26%) na een 1e gemiddelde berekende dosis van 3.6 mCi wordt opgegeven. Deze auteurs suggereren dat dit gunstige resultaat wellicht een gevolg is van nabehandeling gedurende 4 maanden met kaliumjodide. Het is de vraag of deze verklaring wel juist is. Er zijn tenminste ook andere factoren die aan dit gunstige effect kunnen hebben bijgedragen, zoals het uitsluiten uit de serie van patiënten met een multinodulair struma en het grote percentage patiënten dat niet vervolgd kon worden. Het is een ervaringsfeit dat verlies van patiënten in de vervolperiode betekent, dat vooral zij daartoe behoren, die onvoldoende resultaat van behandeling ervoeren. Overigens moet aan deze overwegingen worden toegevoegd dat tussen de genoemde studies een zodanig aantal verschillen in opzet en uitvoering van de behandeling bestaat dat uit vergelijking geen verdragende conclusies getrokken kunnen worden.

Gebruik van lage doses radioactief jodium in fracties toegediend heeft als bezwaar dat het relatief lang duurt voordat blijvende euthyreoïdie wordt bereikt. Deze bezwaren worden vooral naar voren gebracht door die onderzoekers die in hun schema gebruik van thyreostatica niet opnemen of niet kunnen verwezenlijken. Uit het commentaar in deze studies (onder andere Rapoport e.a., 1973) blijkt dat de voornaamste reden hiervoor is dat in de instituten van deze onderzoekers wel van de faciliteiten om met radioactief jodium te behandelen gebruik wordt gemaakt, maar dat zij de internistische behandeling van hyperthyreoïdie aan anderen moeten overlaten.

Het aantal patiënten dat in de vervolperiode hypothyreoot werd was klein: 5 van 128 patiënten in een vervolperiode van bijna een half tot tien jaar. De vervolperiode is te kort en het aantal patiënten te klein om met behulp van 'life-table' methoden een voldoende nauwkeurige schatting te maken van de ontwikkeling van hypothyreoïdie op langere termijn. In de literatuur hebben enkele auteurs dergelijke berekeningen gemaakt na toediening van doses van 3 mCi of minder (Glennon e.a., 1972; McCullagh e.a., 1976).

McCullagh e.a. benadrukken dat ook met kleine doseringen, bij voldoende lang vervolgen, de frequentie van hypothyreoidie jaren later hoog is. Daarentegen namen Glennon e.a. waar dat gedurende 5 jaren na toediening van 3 mCi ^{131}I of minder de frequentie van hypothyreoidie laag bleef (7.5%). Merkwaardigerwijze werd nadien een jaarlijkse toeneming van hypothyreoidie gevonden die even groot was als na toediening van grote doses ^{131}I (gemiddeld 3.4% per jaar). Na 17 jaar follow-up zou volgens deze auteurs dan ook 48% van de bestudeerde patiënten hypothyreoot zijn. Hagen e.a. (1967) te Boston stelden na 19 maanden hypothyreoidie vast bij 6% van hun patiënten. In een latere publicatie van deze groep (Cevallos e.a., 1974) wordt evenwel vermeld dat na een vervolgperiode van tenminste 5 jaar 24% van deze patiënten hypothyreoot bleek. Rapoport e.a. (1973) uit de groep van DeGroot (destijds te Boston) vonden dat één jaar na toediening van slechts één dosis van gemiddeld 3.6 mCi reeds 6 van de 85 patiënten hypothyreoot waren. Het percentage was 2 tot 3 jaar later gestegen tot 11. Onze gegevens over de incidentie van hypothyreoidie gedurende follow-up lijken beter in overeenstemming met die van Smith en Wilson (1967). Deze Engelse auteurs vermeldden dat slechts 8% van de patiënten 5 jaar na 1 dosis van gemiddeld 2.8 mCi hypothyreoot was. Het grote verschil in de frequentie van hypothyreoidie gedurende follow-up doet de vraag rijzen of zowel de diagnostiek van hyperthyreoidie vóór behandeling als die van hypothyreoidie ná behandeling in deze studies wel vergelijkbaar zijn. Resumerend lijken een aantal studies er op te wijzen dat bij gebruik van lage doses radioactief jodium het percentage patiënten dat op korte termijn hypothyreoidie ontwikkelt zeer duidelijk lager is dan bij oudere strategieën van behandeling met conventionele doses. Wat betreft de resultaten op langere termijn moet worden opgemerkt dat in de meeste studies sprake is van geschatte percentages verwachte hypothyreoidie verkregen via 'life-table' methoden. Welke waarde men hier ook aan wil toekennen, vast staat dat in onze groep van 39 patiënten die gedurende tenminste 4 jaar vervolgd werden na het bereiken van euthyreoidie slechts 1 patient – na 81 maanden – hypothyreoot werd. Deze patient had in totaal 4 mCi radioactief jodium gekregen (zie het zevende hoofdstuk).

In het protocol werd de kans op blijvende euthyreoidie na staken van de medicamenteuze behandeling met thyreostatica en supplerende doses schildklierhormoon met intervallen van rond een half jaar beoordeeld aan de hand van een 'criterium ^{131}I -opneming onderzoek'. Daartoe werd de behandeling met thyreostatica 48 uur onderbroken en werd tij-

dens voortgezet gebruik van schildklierhormoon de opneming door de schildklier 3 uur na toediening van een speurdosis ^{131}I gemeten. Deze werkwijze werd gekozen om het optreden van recidieven kort na staken van thyreostatica te voorkomen en daardoor de patiënten ongemak en onnodige risico's te besparen. De verantwoording van 30% als grenswaarde om behandeling al dan niet voort te zetten werd gegeven in het tweede hoofdstuk. Tegen dit criterium kunnen een aantal bezwaren worden ingebracht:

1. Klinisch evidente hyperthyreoïdie kan vergezeld gaan van een 3-uurs opneming van een speurdosis ^{131}I lager dan 30%. De kleine groep bij wie een zeer actieve thyreoiditis van het type Hashimoto, gepaard met hyperthyreoïdie, bestaat wordt hier met name genoemd. Nu zijn deze patiënten doorgaans jong, terwijl de door ons behandelde patiënten in meerderheid ouder dan 35 jaar zijn. Terzijde wordt nog opgemerkt dat wij ook om andere redenen deze groep niet met ^{131}I zouden behandelen omdat:
 - a. een lage opneming van ^{131}I door de schildklier op zich behandeling met radioactief jodium weinig efficiënt maakt
 - b. de kliniek leert dat deze patiënten spontaan na verloop van tijd meestal een hypothyreoïdie ontwikkelen
2. Zeker wanneer van jodidegebrek sprake is kan klinisch evidente euthyreoïdie gepaard gaan met hogere dan normale opneming van een speurdosis ^{131}I door de schildklier. Hierbij moet met name gedacht worden aan een groep ouden van dagen, die door onvoldoende gevarieerde voeding, al dan niet in combinatie met gebruik van diuretica, een dergelijk gebrek kunnen ontwikkelen. In vrij recente onderzoeken door de Utrechtse Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten werd vastgesteld dat de 3-uurs opneming van een speurdosis ^{131}I bij volwassenen met meer dan $50\text{ }\mu\text{g}$ jodiden in de 24-uurs urine vrijwel altijd lager was dan 30%. De mediane waarden varieerden in 7 leeftijdsgroepen tussen het 15e en 79e jaar van 20% (voor de groep tussen 15 en 19 jaar) tot 14,5% voor de leeftijdsgroep tussen het 70e en 79e jaar (Helsloot, 1976). Deze waarden komen zeer goed overeen met normale waarden in ons instituut en met de waarden gevonden bij onze patiënten aan het einde van later succesvol gebleken behandeling volgens protocol en waarden nadien (zie het zesde hoofdstuk). Utrecht en Nijmegen mogen zich in een aantal opzichten van elkaar onderscheiden, maar er is geen reden om aan te nemen dat zulks ook met de opneming van jodiden in het dieet het geval is bij overigens vergelijkbare opneming van een speurdosis ^{131}I door de schildklier. Daarbij zij

nog vermeld dat alleen al voortdurend medicamenteus gebruik van schildklierhormoon in ons protocol een jodiumopneming garandeert van bijna 50 µg per dag!

3. Meer algemeen kan de vraag gesteld worden hoe zeker het is, dat 48 uur na staken van thyreostatica tijdens gebruik van schildklierhormoon een 3-uurs ^{131}I -opneming hoger dan 30% samenvalt met nog steeds bestaande hyperthyreoidie en een dito ^{131}I -opneming lager dan 30% blijvende euthyreoidie garandeert. De keuze van de norm berust op de aanname dat onvoldoende suppressibiliteit van de schildklierfunctie door exogeen gebruik van schildklierhormoon onafhankelijk is van het effect van thyreostatische behandeling tot 48 uur vóór de meting, en eventueel eerder gegeven doses radioactief jodium. Zou de interpretatie van het criterium ^{131}I -opneming onderzoek duidelijk onjuist geweest zijn dan had men moeten verwachten dat óf het percentage later opgetreden hypothyreoidie óf het percentage recidieven van hyperthyreoidie na staken van de behandeling daarvoor een aanwijzing zou hebben gegeven. Nu bleek de frequentie van hypothyreoidie tot op heden uitermate klein en lager dan in de meeste ons bekende studies in de literatuur. Het percentage recidieven van hyperthyreoidie is minder onaanzienlijk. Dit zou er op kunnen wijzen dat de dosering van ^{131}I gemiddeld wellicht te laag is geweest, maar behoeft op zich niet te leiden tot de conclusie dat het hier becommentarieerde criterium ten onrechte is gehanteerd. Hieraan wordt toegevoegd dat na analyse van de gegevens verkregen bij lichamelijk onderzoek en op het laboratorium, inclusief de gegevens van het hier bedoelde criterium-onderzoek, de 5 patiënten, die later hypothyreoidie ontwikkelden zich niet herkenbaar onderscheidden van de groep van 16, die na staken van de behandeling een recidief van hyperthyreoidie kreeg. Zulks gold ook voor de voorgeschiedenis van beide groepen. Ten aanzien van het gebruik van het hier bedoelde criterium voor de diagnose recidief van hyperthyreoidie na behandeling met thyreostatica en/of operatie in het verleden moet er met nadruk op worden gewezen, dat de diagnose hyperthyreoidie nimmer gesteld werd op grond van de gegevens van het ^{131}I -opneming onderzoek alleen, maar aan de hand van gangbare gegevens van klinisch onderzoek en bevestigd door gegevens van het laboratorium.
- Overziet men de gegevens van de opneming van een speurdosis ^{131}I door de schildklier, gemeten telkens vóór een nieuwe therapeutische dosis, dan valt op dat er een cesuur is tussen deze waarden – die tijdens de behandelperiode niet significant van elkaar verschilden

en gelijkelijk en duidelijk te hoog waren — én de waarden verkregen bij het staken van de behandeling en nadien. Indien deze cesuur niet gevonden was, en van een geleidelijke daling van waarden bij het criterium ^{131}I -opneming onderzoek sprake zou zijn geweest, dan had men meer reden aan de waarde van het criterium te twijfelen.

In deze studie is een poging ondernomen patiënten met hyperthyreoïdie door de ziekte van Graves te onderscheiden van die met hyperthyreoïdie bij een multinodulair struma. Ook in dit instituut bestaat de nodige scepsis over de mogelijkheid dit onderscheid voldoende nauwkeurig te maken. De interpretatie van een schildklierscan heeft in de laatste jaren deze scepsis enige mate doen afnemen. Met alle reserve lijken de gegevens in het vijfde hoofdstuk een aantal stellingnamen te rechtvaardigen:

1. De groep patiënten met een multinodulair struma is significant ouder
2. De mediane duur van het interval tussen de eerste vaststelling van hyperthyreoïdie bij multinodulair struma en de eerste dosis ^{131}I , een ruwe maat voor de duur van de hyperthyreoïdie vóór de start van ons behandelingschema, is significant langer
3. De schildklier was bij multinodulair struma duidelijk groter
4. De Quetelet-index als maat voor onder- of overgewicht was wat hoger en de waarden van ^{131}I -activiteit per liter plasma na een speurdosis wat lager. Daarom is overwogen of de groep patiënten met een multinodulair struma wellicht een minder ernstige vorm van hyperthyreoïdie vertegenwoordigde. Daarmee was ook een wat lagere PBI-waarde in de laatste groep in overeenstemming.

Het resultaat van behandeling volgens ons schema wees uit, dat de totaal toegediende dosis radioactief jodium, nodig om bij patiënten met een multinodulair struma euthyreoidie te bereiken, hoewel niet significant, toch bijna tweemaal zo groot was als bij hyperthyreoïdie door de ziekte van Graves (zie het zevende en achtste hoofdstuk). Ook was de frequentie van recidief van hyperthyreoïdie na beëindiging van het behandelingschema bij de groep patiënten met een multinodulair struma wat groter dan in de groep met de ziekte van Graves. In de berekening door de schildklier geabsorbeerde stralingsdoses bleek geen verschil van enige betekenis tussen beide groepen patiënten die door de behandeling blijvende euthyreoidie bereikten te bestaan (zie het negende hoofdstuk). Zulks was begrijpelijkerwijze het gevolg van het verschil in grootte van de klier tussen beide groepen. Alle gegevens tezamen lijken er op te wijzen dat bij bestudering van grotere groepen wellicht zal blijken dat

patiënten met een multinodulair struma toch meer radioactief jodium behoeven om blijvend euthyreoot te worden dan zij met hyperthyreoïdie door de ziekte van Graves en dat patiënten met een multinodulair struma via toediening van wat hogere doses radioactief jodium effectiever behandeld kunnen worden. Juist omdat deze groep wordt gevormd door patiënten op hoge leeftijd zou een dergelijk beleid ook om andere redenen wellicht de voorkeur verdienen.

De gegevens over de opneming van een speurdosis ^{131}I door de schildklier, gemeten telkens vóór een nieuwe therapeutische dosis ^{131}I , laten zien dat waarden van ^{131}I -opneming in het algemeen duidelijk te hoog en ruwweg vergelijkbaar hoog blijven totdat de laatste euthyreoidie bewerkende dosis ^{131}I is toegediend (zie het zesde hoofdstuk). Op deze waarneming is in de ter beschikking staande literatuur nooit de aandacht gevestigd. In een studie van Bland en Hays (1972) werden gegevens over de waarden van de 24-uurs ^{131}I -opneming vermeld die voor de toediening van de eerste (gemiddeld $58.0 \pm 14.1\%$), de tweede ($56.9 \pm 13.1\%$) en de derde ($54.2 \pm 15.7\%$) therapeutische dosis ^{131}I werden gemeten. Deze auteurs interpreteren deze gegevens als 'slight decrease'. In de recente literatuur is wel gesuggereerd dat het via metingen van 'thyroid stimulating immunoglobulins' (TSI) of circulerend thyreoglobuline mogelijk is te voorspellen wanneer men de behandeling met thyreostatica kan stoppen. In dit verband zou het interessant zijn te weten of het beloop van deze grootheden een met de waarden van ^{131}I -opneming tijdens gebruik van schildklierhormoon vergelijkbaar patroon vertoont. Onze gegevens lijken er niet op te wijzen dat tijdens voortgaande behandeling met herhaalde doses radioactief jodium de suppressibiliteit van de functie van de hyperthyreote schildklier geleidelijk terugkeert.

De vraag of berekeningen van de dosis ^{131}I nodig om euthyreoidie te bereiken, zoals besproken in het negende hoofdstuk, tot een beter resultaat zou hebben geleid dan de door ons gevolgde procedure is moeilijk te beantwoorden. Zowel de waarden van de opneming van een speurdosis ^{131}I door de schildklier als gegevens over de grootte van het orgaan lijken weinig garantie te bieden om mede op grond daarvan de juiste, in één keer toe te dienen, dosis ^{131}I te berekenen. De resultaten van behandeling volgens ons protocol illustreren dat grote verschillen in stralingsgevoeligheid van de schildklier van de individuele patiënt met hyperthyreoïdie een van de belangrijkste factoren is die het effect van een bepaalde dosis bepalen en dus ook hoe groot de kans is op het op-

treden van een recidief van hyperthyreoïdie of de ontwikkeling van hypothyreoïdie.

Daarbij kan zeker niet worden uitgesloten dat de gevoeligheid van schildklierweefsel bij hyperthyreoïdie tijdens het beloop van de ziekte in de individuele patiënt in de tijd ook nog kan wisselen. Indien men toch wenst vast te houden aan conventionele berekeningen dan lijkt die volgens DeGroot (1975) de meest geschikte. Wellicht zou dit schema nog aan waarde winnen wanneer bij elke patiënt vóór toediening van een therapeutische dosis ^{131}I de retentie van een speurdosis in de tijd ook nog bepaald zou worden en in de formule van DeGroot zou worden gebruikt in plaats van een nu daarin figurerende waarde voor een gemiddelde halveringstijd van radioactief jodium in de schildklier. Hierbij dient men wel weer te bedenken dat door verschillende auteurs werd vastgesteld dat de halveringstijd zoals gemeten na toediening van een speurdosis radioactief jodium niet representatief bleek voor die gemeten na toediening van therapeutische doses (zie het negende hoofdstuk). Ook eigen onderzoek naar de waarde van de gemeten halveringstijd na toediening van therapeutische doses wijst er op dat er een grote spreiding van deze grootheid bij verschillende patiënten is. Toch doen de gegevens in het negende hoofdstuk vermoeden dat de variatie van de berekende stralingsdoses voor de onderscheiden patiënten zo groot is dat de variatie in de effectieve halveringstijd van ^{131}I in de schildklier deze niet alleen kan verklaren.

Alle onzekerheden ingebouwd in gebruikelijke formules van dosisberekening en de variabiliteit in de gevoeligheid van schildklierweefsel voor ioniserende straling doen ons concluderen dat de behandelingsroute die door ons werd gevolgd, waarbij het effect van gefractioneerde lage doses radioactief jodium successievelijk wordt getoetst, voorlopig de voorkeur blijft verdienen. Aan de hand van de resultaten van het hier gepresenteerde onderzoek kan de grootte van de toe te dienen eerste dosis radioactief jodium op zinnvolle wijze heroverwogen worden.

SAMENVATTING

In dit proefschrift wordt verslag gedaan van de resultaten van behandeling met radioactief jodium in gefractioneerde lage doses van patiënten met hyperthyreoidie die tijdens de behandelperiode euthyreoot waren door de combinatie van een thyreostaticum en schildklierhormoon. De bestudeerde patiënten werden in de periode van augustus 1968 tot maart 1979 behandeld. Aan geen van de patiënten was in het verleden radioactief jodium toegediend. Tevoren nooit behandelde patiënten werden gedurende tenminste een half jaar met thyreostatica en schildklierhormoon behandeld om de kans te bieden op een remissie door deze minst radicale behandelwijze. Patiënten die in het verleden hetzij met thyreostatica alléén, hetzij door chirurgische ablatie eventueel in combinatie met thyreostatica waren behandeld konden direct in het schema van behandeling worden opgenomen, zonder eerst het effect van hernieuwde medicamenteuze behandeling alleen af te wachten. Immers in een eerder in dit instituut uitgevoerd onderzoek was gebleken dat het percentage remissie na behandeling met thyreostatica van een recidief van hyperthyreoidie nog veel teleurstellender is dan dat van een dergelijke behandeling bij het debuut van de ziekte (Wils en Kloppenborg 1969).

In het tweede hoofdstuk werd het schema van behandeling en de uitvoering van dit protocol uiteengezet. Als eerste dosis werd 2 mCi ^{131}I gekozen. Vervolgens werd de patient gedurende ongeveer een half jaar behandeld met de combinatie van een thyreostaticum en schildklierhormoon. Was het resultaat beoordeeld aan de hand van meting van de opname 3 uur na toediening van een speurdosis radioactief jodium onvoldoende dan werd een 2e dosis van 2 mCi toegediend. Was na weer een half jaar voortzetting van de medicamenteuze behandeling nog onvoldoende resultaat bereikt dan werd 2 of 4 mCi ^{131}I toegediend. Omdat er zowel patiënten als (meer dan vijftig) artsen waren die soms van het protocol wensten af te wijken moesten criteria voor opname in en uitval uit het studiemateriaal worden geformuleerd. Zo werden gegevens van 186 patiënten in de studie opgenomen. Verantwoord werd dat de bestudeerde patiënten niet alleen bekende klinische tekenen van hyperthyreoidie toonden maar dat ook gegevens van relevante laboratoriumonderzoekingen de klinische diagnose inderdaad bevestigden. In dit verband werd het begrip 'criterium ^{131}I -opname onderzoek' ingevoerd. Hieronder werd verstaan het resultaat van een meting van de opname door de schildklier 3 uur na toediening van een speurdosis ^{131}I . Alle

patiënten in deze studie hadden per definitie een waarde groter dan 30%. Omdat dit onderzoek werd uitgevoerd zowel bij 122 patiënten die kort voor de 1e therapeutische dosis nog met een thyreostaticum en schildklierhormoon (trijodothyronine, T₃) werden behandeld als bij 64 patiënten met een recidief na behandeling in het verleden werd nagegaan of de waarden tijdens gebruik van T₃, 48 uur na staken van het thyreostaticum, verschilden van die bij patiënten met hyperthyreoïdie die geen T₃ gebruikten. Tussen beide groepen waarnemingen werd geen significant verschil gevonden. Tijdens de behandeling werd dit onderzoek halfjaarlijks, nu altijd 48 uur na staken van het thyreostaticum tijdens voortgezet gebruik van T₃, herhaald. Bij een waarde kleiner dan 30% werd de conclusie getrokken dat de kans op blijvende euthyreoïdie voldoende groot was om de behandeling te staken, terwijl een waarde gelijk aan of groter dan 30% als criterium werd gehanteerd om een volgende dosis radioactief jodium toe te dienen en de medicamenteuze behandeling voort te zetten. In de slotbeschouwingen werden kanttekeningen betreffende het hanteren van dit criterium gemaakt. Aangetoond werd dat de gemiddelde waarden voor deze 3 uren ¹³¹I-opneming voor en tijdens het beloop van de behandeling geen geleidelijke daling toonden maar gelijkelijk verhoogd bleven totdat de laatste euthyreoïdie bewerkende dosis ¹³¹I was gegeven.

Bestudering van alle gegevens verkregen voor de start van het schema van behandeling leidde er toe de patiënten in groepen in te delen aan de hand van, enerzijds, de aard van de behandeling in het verleden – geen behandeling, medicamenteuze behandeling, chirurgische behandeling al dan niet in combinatie met medicamenteuze behandeling – en, anderzijds, naar twee diagnosen: de ziekte van Graves of hyperthyreoïdie bij een multinodulair struma. Bij de patiënten die in het verleden niet wegens hyperthyreoïdie waren behandeld bleek de Quetelet-index iets lager en het PBI-gehalte iets hoger dan bij de patiënten met een recidief na medicamenteuze behandeling in het verleden. De vraag werd daarom gesteld of de laatste groep een wat mildere vorm van hyperthyreoïdie vertegenwoordigde. In ieder geval waren deze verschillen aanleiding om bij het beoordelen van het resultaat van de behandeling deze groepen te onderscheiden. Patiënten met de ziekte van Graves bleken voor de start van het schema van behandeling jonger, hadden een kortere ziekteduur, een kleinere schildklier en voorts aanwijzingen voor een ernstiger graad van hyperthyreoïdie. Ook deze verschillen noopten er toe bij de beoordeling van het resultaat van behandeling beide groepen te blijven onderscheiden.

Behandeling met een 1e therapeutische dosis van 2 mCi ^{131}I leidde bij 38% van de geheel volgens protocol behandelde patiënten tot euthyreoidie. Na een 2e dosis van 2 mCi steeg dit percentage tot 66%. Na ten hoogste 3 doses van in totaal niet meer dan 8 mCi was 80% van de patiënten euthyreoot. Achterenvijftig van de 186 patiënten konden om een aantal opgegeven redenen niet geheel volgens protocol worden behandeld. Bij analyse van de gegevens van deze groep werden geen aanwijzingen voor selectie gevonden.

Na het bereiken van euthyreoidie gedurende een periode van follow-up, variërend van een half tot bijna 10 jaar, trad bij 16 van de 128 volgens protocol behandelde patiënten een recidief van hyperthyreoidie op, bij 15 binnen 2 jaar, bij 11 na slechts één dosis van 2mCi. Er werd geen relatie gevonden tussen het optreden van een recidief en de aard van de behandeling voor de start van het protocol. Er was enige aanwijzing dat patiënten met een multinodulair struma wat vaker een recidief kregen dan zij met de ziekte van Graves. Vijf van de 128 patiënten ontwikkelden gedurende de follow-up hypothyreoidie, bij 4 van deze 5 binnen 3 jaar na het beëindigen van de behandeling. Twee van deze 5 patiënten waren in het verleden aan de schildklier geopereerd. Op basis van de gegevens verkregen voor de start van de behandeling was de groep die een recidief ontwikkelde niet te onderscheiden van de groep die euthyreoot bleef en evenmin van de groep die later hypothyreoot werd.

De totale dosis radioactief jodium nodig om blijvende euthyreoidie te bereiken bleek niet voorspelbaar aan de hand van gegevens van klinischen laboratoriumonderzoek verkregen voor de start van het schema van behandeling, noch op grond van de aard van de behandeling in het verleden. Met enig voorbehoud werd gesteld dat patiënten met hyperthyreoidie bij een multinodulair struma meer radioactief jodium behoeven om euthyreoot te worden dan de patiënten met hyperthyreoidie door de ziekte van Graves.

Bij in de literatuur veel gebruikte formules ter berekening van toe te dienen doses radioactief jodium wordt er van uitgegaan dat factoren als de grootte van de schildklier, de mate van opnemings van een speurdosis ^{131}I en de verblijftijd van een dergelijke dosis in de schildklier wel degelijk een voorspellende waarde hebben. Daarom werd met behulp van deze grootheden verkregen bij onze patiënten berekend hoeveel radioactief jodium zou zijn toegediend indien deze formules ook door ons zouden zijn toegepast. Deze aldus berekende doses werden vervol-

gens vergeleken met die welke in het eigen behandelingschema leidden tot euthyreoidie, recidief van hyperthyreoidie of hypothyreoidie. Wanneer, overeenkomstig wijd verbreid gebruik, het schildkliergewicht geschat bij palpatie, in de formules voor berekeningen was gebruikt, dan zouden significant meer mCi's radioactief jodium als 1e dosis zijn toegediend dan in ons schema van behandeling in totaal nodig bleek. Werd daarentegen de schildklierscan als richtsnoer ter schatting van het gewicht van de schildklier gebruikt dan zou niet minder radioactief jodium als 1e dosis volgens berekening zijn toegediend dan de totale dosis in het eigen schema. Bij onderscheiding in groepen naar de in totaal in het eigen schema toegediende hoeveelheid radioactief jodium bleek dat, bij toepassing van beide genoemde rekenwijzen, aan onze patienten die na toediening van 2 mCi radioactief jodium euthyreoot werden niet minder mCi's zouden zijn toegediend dan aan de patienten die in ons schema 10 mCi of meer radioactief jodium nodig hadden.

Tenslotte werden berekeningen gemaakt van de stralingsdoses die door de schildklier waren geabsorbeerd na behandeling volgens ons schema. Deze brachten aan het licht dat de groep patienten die later een recidief van hyperthyreoidie ontwikkelde significant minder en dat de kleine groep die hypothyreoot werd meer stralingsenergie had geabsorbeerd dan de groep die euthyreoot bleef. Daarnaast bleek evenwel dat patienten die na 2 mCi euthyreoot bleven gemiddeld niet meer stralingsenergie in de schildklier hadden geabsorbeerd dan de patienten die na een dergelijke dosis hyperthyreoot bleven. Nu worden bij berekeningen van de geabsorbeerde stralingsdoses dezelfde grootheden gebruikt als die welke in gangbare formules ter berekening van de toe te dienen dosis radioactief jodium worden gebezigd. Deze waarnemingen tezamen moeten wel tot de conclusie leiden dat andere dan deze factoren grootte van de schildklier, mate van opneming van een speurdosis door dit orgaan en de verblijftijd in de klier, bepalend zijn voor het effect van een hoe dan ook berekende of arbitrair gekozen hoeveelheid radioactief jodium. De door ons vastgestelde enorme variabiliteit in de door de schildklier geabsorbeerde stralingsdoses wijst op een dito variabiliteit in de gevoeligheid van schildklierweefsel voor ioniserende straling.

Het is geenszins uitgesloten dat een grote variabiliteit in de gevoeligheid voor ioniserende straling juist een kenmerk is van de hyperthyreote schildklier. Aanwijzingen daarvoor werden onder andere verkregen door waarnemingen vermeld in de literatuur over de verdeling van radioactief jodium zoals vastgesteld bij autoradiografisch onderzoek van weefselcoups van schildklierweefsel van patienten die wegens hyperthyreoidie chirurgisch werden behandeld.

Via de behandelingsroute die in het eigen schema werd gevolgd waarbij het effect van gelijke en lage doses radioactief jodium successievelijk wordt gewaardeerd lijkt het mogelijk het grote verschil in gevoeligheid voor ioniserende straling van hyperthyreote schildklieren van individuele patiënten te toetsen.

SUMMARY

The study details the results of treatment of patients with hyperthyroidism using a combination of fractionated low doses radioactive iodine and antithyroid drug therapy.

The patients studied were treated according to this regimen after August 1968 and all reached euthyroidism before March 1979. None of the patients had been treated with radioactive iodine prior to the start of the protocol. A subgroup of the patients had received an unsuccessful course with antithyroid drug therapy and, or, surgical therapy before the start of the protocol. Patients who had never been treated for hyperthyroidism were given antithyroid drug therapy for at least 6 months in an attempt to reach euthyroidism without the use of ^{131}I therapy. Therefore, all patients had experienced a course of unsuccessful therapy prior to the start of the treatment-protocol using combined fractionated low doses of ^{131}I and antithyroid drug therapy.

Treatment-protocol. The protocol used in this study is described in Chapter II. The first dose of ^{131}I was 2 mCi in all patients, and after administration of this dose antithyroid drug treatment was given while substituting thyroid hormone for at least 6 months. The result of the treatment combination was then tested by measuring the ^{131}I -uptake in the thyroid 3 hours after oral administration of a tracer dose ^{131}I . Patients who did not reach euthyroidism according to the test results, were given a second dose of 2 mCi ^{131}I . The effect of the second dose was again tested after a 6 month period of antithyroid drug therapy, and, if necessary, a third dose of 2 or 4 mCi was given. Patients who did not show signs of euthyroidism after three doses ^{131}I were given a following dose of 2-16 mCi.

All 186 patients studied had a 3 hour ^{131}I -uptake of greater than 30% prior to the start of ^{131}I therapy. The uptake was measured in 64 untreated patients and in 122 patients after discontinuation of antithyroid drug treatment for at least 48 hours and during continuation of thyroid hormone replacement therapy. The ^{131}I -uptake in the thyroid, 3 hours after the oral test dose was not different between both groups. The patients received a next dose of ^{131}I as long as the ^{131}I -uptake was abnormal ($\geq 30\%$). Interestingly, the 3 hour ^{131}I -uptake did not show a gradual decrease during the course of the therapy but fell abruptly to normal values ($< 30\%$) after the last and successful dose ^{131}I .

In a further evaluation, the patients were subdivided according to the

treatment history. The data suggested that patients who had not been treated for hyperthyroidism prior to the start of the protocol had a more severe form of the disease than patients who had been treated previously. The former group had a higher protein bound iodine concentration and a lower index of obesity (Quetelet-index).

When patients were divided according to the diagnosis Graves' disease or hyperthyroid multinodular goiter, it became apparent that the former group had signs of more severe hyperthyroidism than the latter. Patients with Graves' disease also were younger and had a shorter history of hyperthyroidism. The implications of these differences for the outcome of the treatment with fractionated low doses ^{131}I and antithyroid drug therapy were studied.

Treatment results. Thirty eight percent of the patients reached euthyroidism after the first dose of 2 mCi ^{131}I . Sixty six percent of the patients were euthyroid after 1 or 2 doses of 2 mCi. Only 20% of the patients needed more than 8 mCi ^{131}I to reach euthyroidism. The median dose was 3.9 mCi.

A total of 58 patients did deviate from the protocol during therapy and they were only included in the evaluation as long as they adhered to the rules of the protocol. Their data did not differ from those of the remaining 128 patients.

These 128 patients, successfully treated according to the protocol, were followed for 0.5 to 10 years after reaching euthyroidism. Recurrent hyperthyroidism developed in 16 of these patients; in 15 patients within 2 years after treatment, and usually after treatment with low doses of ^{131}I (2 mCi in 11 patients), and more often in patients with hyperthyroidism due to multinodular goiter.

Hypothyroidism was detected in only 5 of the 128 patients, in four of these patients during the first 3 years of the follow-up. Two of the 5 patients had had surgical treatment for hyperthyroidism in the past.

Clinical and biochemical data obtained before the start of ^{131}I therapy were not different between the group of patients who developed recurrent hyperthyroidism and the group of patients with hypothyroidism after therapy.

Prediction of the effective dose of ^{131}I . Clinical and biochemical data obtained before the start of the protocol such as protein bound iodine concentration, cholesterol levels, ^{131}I -uptake, thyroid size, and index of obesity did not predict the height of the dose of ^{131}I needed to regain euthyroidism. Moreover, patients who had been treated previously

did need a dose of ^{131}I similar to that in the group of previously untreated patients. The data provided some evidence that patients with hyperthyroidism due to multinodular goiter needed a greater dose of ^{131}I than patients with Graves' disease.

In a second analysis, the predicted successful dose of ^{131}I was calculated using parameters such as size of thyroid gland and ^{131}I -uptake. The dose calculated was then compared with the empirically proven effective dose of ^{131}I . The total dose of ^{131}I given was not greater than the calculated effective single dose using the scintigraphic display of the thyroid gland as to estimate its size. Using palpation of the thyroid gland to estimate its size would result in the administration of a greater single dose of ^{131}I . The calculated effective single dose of ^{131}I was not different in patients who were proven to regain euthyroidism after only 2 mCi ^{131}I and those who needed 10 mCi or more.

Patients who developed recurrent hyperthyroidism after treatment had absorbed less radiation energy than patients who developed hypothyroidism. However, the absorbed energies in patients successfully treated with 2 mCi ^{131}I were not different from those of patients who remained hyperthyroid after the first dose of ^{131}I . The range of radiation energy absorbed in the thyroid was large, reflecting the variability in sensitivity for radioactive iodine in patients with hyperthyroidism, which in turn might explain our preference for the use of fractionated low doses radioactive iodine in the treatment of patients with hyperthyroidism.

Abuid J, Larsen PR. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of acute changes during therapy with antithyroid agents. J Clin Invest. 1974; 54: 201

Albucasis. Geciteerd door Halsted WS. The operative story of goiter. Hopkins Hosp Rep. 1919; 19: 74

Alexander WD, Harden RmcG, Koutras DA, Wayne E. Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. Lancet. 1965; 2: 866

Alexander WD, Harden RMcG, Shimmins J, McLarty D, McGill P. Treatment of thyrotoxicosis based on thyroidal suppressibility. Lancet. 1967; 2: 681

Alexander WD, McLarty DG, Horton P, Pharmakiotis AD. Sequential assessment during drug treatment of thyrotoxicosis. Clin Endocrinol. 1973; 2: 43

Astwood EB. Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil. J Amer Med Ass. 1943; 122: 78

Barker SB, Humphrey MJ, Soley MH. The clinical determination of protein-bound iodine. J Clin Invest 1951; 30: 55

Bartels EC. Post-thyroidectomy myxedema after preoperative use of antithyroid drugs. J Clin Endocrinol Metab. 1953; 13: 95

Beahrs OH, Sakulsky SB. Surgical thyroidectomy in the management of exophthalmic goiter. Arch Surg. 1968; 96: 512

Beierwaltes WH. The Treatment of hyperthyroidism with iodine-131. Sem Nucl Med. 1978; 7: 95

BEIR: the effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation: report of the advisory committee on the biological effects of ionizing radiations. Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1972: 122

Beling U, Einhorn J. Incidence of hypothyroidism and recurrences following ^{131}I treatment of hyperthyroidism. *Acta Radiol.* 1961; 56: 275

Berman M, Hoff E, Barandes M. Iodine kinetics in man: A model. *J Clin Endocrinol Metab.* 1968; 28: 1

Bessy OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J Biol Chem.* 1946; 164: 321

Bethell AN, Smith RN. The calculation of thyroid gland mass from scintiscan by empirical formulae. In: *The thyroid physiology and treatment of disease.* Hershman JM, Bray GA, eds. Oxford: Pergamon Press, 1979; 260

Blaht WH, Hays MT. Graves' disease in the male. A review of 241 cases treated with an individually calculated dose of sodium iodide I 131 . *Arch Intern Med.* 1972; 129: 33

Blomfield GW, Jones JC, McGregor AG, Miller H, Wayne EJ. Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Brit Med J.* 1951;

Burke G, Levinson MJ, Zitman IH. Thyroid carcinoma ten years after sodium iodide I 131 treatment. *J Amer Med Ass.* 1967; 199: 247

Cassidy CE. Combination of radioiodine ^{131}I and antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. *Minerva Nucleare.* 1964; 8: 102

Cassidy CE. Use of a thyroid suppression test as a guide to prognosis of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965; 25: 155

Cassidy CE, Astwood EB. Evaluation of radioactive iodine (^{131}I) as a treatment for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1959; 261: 53

Cassidy CE, Salisbury Murphy S. Post-radioiodine myxedema. in *Clinical Endocrinology II*, Astwood EB, Cassidy CE, eds, New York: Grune and Stratton, 1968: 253

Cattell RB, Alford AW, Bartels EC. Recurrent hyperthyroidism after antithyroid therapy and thyroidectomy. *J Clin Endocrinol.* 1952; 12: 1389

Cevallos JL, Hagen GA, Maloof F, Chapman EM. Low-dosage ^{131}I therapy of thyrotoxicosis (Diffuse Goiters). *N Engl J Med*. 1974; 290: 141

Chapman EM, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *J Amer Med Ass*. 1946; 131: 86

Charkes ND. Graves' disease with functioning nodules. (Marine Lenhart syndrome). *J Nucl Med*. 1972; 13: 885

Colard JF, Verly WG, Henry JA. Fate of the iodine radioisotopes in the human and estimation of the radiation exposure. *Health Phys*. 1965; 11: 23

Corstens FHM, Buijs WCAM, Drayer JIM, Kloppenborg PWC. Treatment of hyperthyroidism due to Graves' disease with a combination of fractionated low doses of ^{131}I and antithyroid drugs. In: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*. Höfer R und Bergmann H, eds, Wenen: Verlag H. Egerman, 1980: 213

Corstens FHM, de Boer HHM, Kloppenborg PWC. Behandeling van hyperthyreoidie. Een samenspel van specialismen. In: *Het Medisch jaar 1979*, Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1979: 160

Creutzig H, Hundeshagen H. Ist eine Dosisberechnung für die Radiojodtherapie möglich? *Nucl Med*. 1976; 15: 233

DeGroot LJ. Kinetic analysis of iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966; 26: 149

DeGroot LJ. In: *The thyroid and its diseases*. DeGroot LJ and Stanbury JB, eds, New York: John Wiley & Sons, 1975

DeGroot LJ, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism*. 1977; 26: 665

Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Cooperatieve Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 38: 976

- Doniach I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with melthylthiouracil upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Brit J Cancer*. 1953; 7: 181
- Dunn JT, Chapman EM. Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. *N Engl J Med*. 1964; 271: 1037
- Eason J, Wallace HL. Toxic goitre: a survey of cases treated during ten years. *Edinburgh Med J*. 1932; 39: 507
- Fatourechi V, McConahey WM, Woolner LB. Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clin Proc*. 1971; 46: 682
- Fermi E. Radioactivity induced by neutron bombardment. *Nature*. 1934; 133: 757
- Forssberg A. On the possibility of protecting the living organism against roentgen rays by chemical means. *Acta Radiol*. 1950; 33: 296
- Fraser FR. Results of treatment in exophthalmic goitre. *Brit Med J*. 1976; 2: 811
- Freedberg CB, Kurland GS, Chamovitz DL, Ureles AL. A critical analysis of quantitative ^{131}I therapy of thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol*. 1952; 12: 86
- Früs T. The triiodothyronine suppression test in hyperthyroid patients on antithyroid medication. *Acta med Scand*. 1965; 178: 667
- Geigy tabellen. Wissenschaftliche Tabellen. Diem K und Leutner C, red, Basel: JR Geigy A.G. 1968; 701
- Geffner DL, Hershman JM. In: The thyroid, psysiology and treatment of disease. Hershman JM, Bray GA, eds, Oxford: Pergamon Press, 1979; 171
- Glanzmann CH, Kaestner F, Horst W. Therapie der Hyperthyreose mit Radio-Isotopen des Jods: Erfahrungen bei über 2000 Patienten. *Klin Wochenschr*. 1975; 53: 669

Glennon JA, Gordon ES, Sawin CT. Hypothyroidism after lowdose ^{131}I treatment of hyperthyroidism. *Ann Intern Med.* 1972; 76: 721

Goolden AWG, Russell Fraser T. Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine. *Brit Med J.* 1969a; 3: 442

Goolden AWG, Russell Fraser T. Effect of pretreatment with carbimazole in patients with thyrotoxicosis subsequently treated with radioactive iodine. *Brit Med J* 1969b; 3: 443

Graves RI. Clinical lectures. *London Med Surg.* 1835; 7: 516

Green M, Wilson GM. Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine 131 . With special reference to development of hypothyroidism. *Brit Med J.* 1964; 1: 1005

Greene R. The significance of lymphadenoid changes in the thyroid gland. *J Endocrinol.* 1950; 7: 1

Greer MA, Smith GE. Method for increasing the accuracy of the radioiodine uptake as a test for thyroid function by the use of desiccated thyroid. *J Clin Endocrinol.* 1954; 14: 1374

Greer MA, Kammer H, Bouma DJ. Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease. *N Engl J Med.* 1977; 297: 173

Hagen GA, Ouellette RP, Chapman EM. Comparison of high and low dosage levels of ^{131}I in the treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med.* 1967; 227: 559

Hales IB, Myhill J, Reeve TS, Rundle FF. Non-toxic diffuse goitre. *Brit Med J.* 1962: 977.

Hamburger JJ. Thyroid disease. Vol 1, WB Saunders Company, Philadelphia, 1978

Helsloot MH. Schildklierfunctie en hyperthyreoidie op oudere leeftijd. Utrecht: proefschrift 1976

Hempelmann LH. Thyroid neoplasms following irradiation in infancy. In: DeGroot LH, Frohman LA, Kaplan EL, Refetoff S, eds. Radiation-associated thyroid carcinoma. New York: Grune & Stratton, 1977: 221

- Herle AJ van, Uller RP, Matthews NL, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest.* 1973; 52: 1320
- Hershman JM. The treatment of hyperthyroidism. *Ann Intern Med.* 1966; 64: 1306
- Hershman JM, Givens JR, Cassidy CE, Astwood EB. Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol.* 1966; 26: 803
- Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in the therapy of Graves' disease. *J Clin Invest.* 1942; 21: 624
- Hertz S, Roberts A, Evans RD. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1938; 38: 510
- Holm LE, Dahlqvist I, Israelsson A, Lundell G. Malignant thyroid tumors after iodine-131 therapy. A retrospective cohort study. *N Engl J Med.* 1980; 303: 188
- Horst W, Rösler H, Schneider C, Labhart A. 306 Cases of toxic adenoma: Clinical aspects, findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology: Results of ^{131}I and surgical treatment. *J Nucl Med.* 1967; 8: 515
- Huang H, Kuan JW, Guibalt GG. Fluorometric enzymatic determination of total cholesterol in serum. *Clin Chem.* 1965; 21: 1605
- I.C.R.P. II. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Report of Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation. New York: Pergamon Press, 1959
- Ingbar SH, Woeber KA. The thyroid gland in: Textbook of Endocrinology. Williams RH, ed, Philadelphia, Saunders WB, 1974: 95
- International Atomic Energy Agency. Recommendation drawn up at a Consultants' Meeting 1960 convened by the International Atomic Energy Agency. Calibration and Standardization of thyroid Radioiodine uptake measurements. *Acta Radiol.* 1962; 58: 233

- Irvine WJ, Stewart AG. Prognostic significance of thyroid antibodies. In: Thyrotoxicosis. Irvine WJ, ed, Edinburgh and London: E & S Livingstone, 1967
- Irvine WJ, Wu FCW, Urbaniak SJ, Toolis F. Peripheral blood leucocytes in thyrotoxicosis as studied by conventional light microscopy. Clin Exp Immunol. 1977; 27: 216
- Jackson GL. Radioiodine therapy of thyrotoxicosis. Rad Ther. nucl Med. 1971; 112: 726
- Jakimowicz JJ, Mak B, Stockmann CHJ. Results of surgical treatment for hyperthyroidism. Archivum Chirurgicum Neerlandicum. 1979; 141
- Joll AC. Diseases of the thyroid gland. New York: Grune & Stratton, 1951
- Jonge de H. Inleiding tot de medische statistiek. Groningen: Wolters-Noordhoff N.V., deel I, 1963, deel II, 1964
- Kennedy JS, Thomson JA. The changes in the thyroid gland after irradiation with ^{131}I or partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. J Pathol. 1974; 112: 65
- Khosla T, Lowe CR. Height and weight of British men. Lancet. 1968; 1: 742
- Limperos G, Mosher WA. Protection of mice against X-radiations by thiourea. Science. 1950; 112: 86
- McCullagh FP, Jelden GL, Rodriguez-Antunez A. Incidence of hypothyroidism following small doses of ^{131}I in the treatment of Graves' disease. Ohio State Med J. 1976; 72: 538
- McKenzie JM. Hyperthyroidism caused by thyroid adenomata. J Clin Endocrinol. 1966; 26: 779
- McLarty DG, Alexander WD, Harden RMCG, Clark DH. Results of treatment of thyrotoxicosis following relapse after antithyroid drug therapy. Brit Med J. 1969a; 3: 203

- McLarty DG, Alexander WD, Harden RMCG, Clark DH. Results of treatment of thyrotoxicosis after postoperative relapse. *Brit Med J*. 1969b; 3: 200
- Means JH. Graves' disease. In: *The thyroid and its diseases*. Means JH, ed, Philadelphia: JB Lippincott Co, 1937
- Michie W, Stowers JM, Duncan T, Pegg CAS, Hamer-Hodges DW, Hems G, Bewsher PD, Hedley AJ. Mechanism of hypocalcaemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Lancet*. 1971; 1: 508
- Michie W, Pegg CAS, Bewsher PD. Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Brit Med J*. 1972; 1: 13
- MIRD / Dose estimate report no 5. Summary of current radiation dose estimates to humans from ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{126}I , ^{130}I , ^{131}I and ^{132}I as sodium iodide. *J Nucl Med*. 1975; 16: 857
- Mole RH, Philpot JStL, Hodges GRV. Reduction in lethal effect of X-radiation by pretreatment with thiourea or sodium-ethane-dithiophosphonate. *Nature*. 1950; 166: 515
- Mukhtar ED, Smith BR, Pyle GA, Hall R, Vice P. Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine and antithyroid drugs. *Lancet*. 1975; 1: 713
- Murley RS, Rigg BM. Postoperative thyroid function and complications in relation to a measured thyroid remnant. *Brit J Surg*. 1968; 55: 757
- Murphy BEP, Jachan L. The determination of thyroxine by competitive protein binding analysis employing an anionexchange resin and radiothyroxine. *Lab Clin Med*. 1965; 66: 161
- Myhill J, Reeve TS, Figgis PM. Measurement of the mass of the thyroid gland in vivo. *Amer J Roentgenol*. 1965; 94: 828
- Nauman J, Nauman A, Roszkowska K. Influence of propranolol on levels of thyroxine and triiodothyronine in hyperthyreotic patients. *Mat Med Pol*. 1974; 6: 178

Nofal MM, Beierwaltes WH, Patno ME. Treatment of hyperthyroidism with sodium iodine I¹³¹. A 16 year experience. J Amer Med Ass. 1966; 197: 605

O'Connor MK, Cullen MJ, Malone JF. The value of a tracer dose in predicting the kinetics of therapeutic doses of I¹³¹ in thyrotoxicosis. Brit J Radiol. 1979; 52: 719

Ord WM, MacKenzie H. Graves' disease. A system of medicine. London: Macmillan, 1897; 4: 489

Pemberton De J. Recurring exophthalmic goitre: its relation to amount of tissue preserved in thyroid gland. J Amer Med Ass. 1930; 94: 1483

Philippon B, Brière J. Absorbed dose to ovaries and uterus during I¹³¹ treatment of hyperthyroidism: comparison between In Vivo TLD measurements and calculations. Health Physics 1979; 36: 727

Pittman JA, Dailey GE, Beschi RJ. Changing normal values for thyroidal radioiodine uptake. N Engl J Med. 1969; 280: 1431

Plummer HS. The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. Amer J Med Sci. 1913; 1461: 790

Plummer HS. The function of the thyroid gland containing adenomatous tissue. Trans Ass Amer Physiol. 1928; 43: 159

Quetelet A. Anthropometrie ou mesure des differentes facultes de l'homme, 1870. Geciteerd door Boyne AW en Leitch I. Nutr Abstr Rev. 1954; 24: 255

Rapoport B, Caplan R, DeGroot LJ. Low-dose sodium iodide I¹³¹. Therapy in Graves' disease. J Amer Med Ass. 1973; 224: 1610

Reinwein D, Schaps D, Berger H, Hackenberg K, Horster FA, Klein E, Mühlen von zur A, Wendt RU, Wildmeister W. Hypothyreoserisiko nach fraktionierter Radiojodtherapie. Deutsch Med Wochenschr. 1973; 98: 1789

Reveno WS, Rosenbaum H. Observations on the use of antithyroid drugs. Ann Intern Med. 1964; 17: 826

- Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J Nucl Med.* 1976; 17: 826
- Röschlau P, Bernt E, Gruber W. Enzymatic determination of total cholesterol in serum, using peroxydase as indicating enzyme. *Clin Chem.* 1975; 21: 941
- Roudebush CP, Hoyer KE, DeGroot LJ. Compensated low-dose ^{131}I therapy of Graves' disease. *Ann Intern Med.* 1977; 87: 441
- Safa AM, Skillern PG. Treatment of hyperthyroidism with a large initial dose of sodium iodide I 131 . *Arch Intern Med.* 1975; 135: 673
- Sattler H. Basedow's disease. English translation by Marchand GW and Marchand JF, New York, Grune & Stratton, 1952
- Segal RL, Silver S, Yohalem SB, Feitelberg S. Myxedema following radioactive iodine therapy of hyperthyroidism. *Amer J Med.* 1961; 31: 354
- Selby JB, McClellan JT. Hyperthyroidism: Graves' and Plummer's disease. *Clin Med.* 1968; 75: 21
- Sheline GE, Lindsay S, McCormack KE, Galante M. Thyroid nodules occurring late after treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962; 22: 8
- Siegel S. Non-parametric statistics for the behavioral sciences. Tokio: McGraw-Hill, Kogakusho, LTD, 1956
- Silver S. The thyroid gland and ^{131}I . In: *Radioactive isotopes in medicine and biology.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1962: 69
- Singh B, Sharma SM, Patel MC. Kinetics of large therapy doses of ^{131}I in patients with thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1974; 15: 674
- Smith RN, Wilson GM. Clinical trial of different doses of ^{131}I in treatment of thyrotoxicosis. *Brit Med J.* 1967; 1: 129

Snyder WS, Ford MR, Warner GS, Watson SB 'S, Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs' NM/MIRD pamphlet no 11 1975, 184

Solomon DH, Beck JC, Vander Laan WP, Astwood EB Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs J Amer Med Ass 1953, 152 201

Spencer RP Observations on radioiodide therapy of hyperthyroidism. Int J Nucl Med Biol 1978, 5 195

SPSS, Statistical Package for the Social Sciences Nie NH, Hull CH, Jenkins JG, Steinbrenner K, Bent DH, eds, McGraw-Hill, Inc, 1975

Staffurth JS Thyroid cancer after ^{131}I therapy for thyrotoxicosis Brit J Radiol 1966, 39 471

Steinbach JJ, Donoghue GD, Goldman JK Simultaneous treatment of toxic diffuse goiter with I-131 and antithyroid drugs A prospective study J Nucl Med 1979, 20 1263

Stewart JC, Vidor GJ Thyrotoxicosis induced by iodine contamination of food – a common unrecognised condition Brit Med J 1976, 1 372

Studer H, Wyss F, Iff HW A TSH reserve test for detection of mild secondary hypothyroidism J Clin Endocrinol 1964, 24 965

Studer H, Wjss F, König MP Die Therapie des toxischen Adenoms Deutsch Med Wochenschr 1969, 94 441

Studer H, Lips B, König MP Recovery of initially suppressed thyroidal radioiodine uptake during long term antithyroid treatment of euthyroid volunteers and hyperthyroid patients Acta Endocrinol (KGh) 1972, 70 697

Sugrue D, McEvoy M, Feely J, Drury MI Hyperthyroidism in the Land of Graves Results of treatment by surgery, radio-iodine and carbimazole in 837 cases Quart J Med 1980, 193 51

Thjodleifsson In Kalk WJ, Kantor S, Durbach D, Levin J Post-thyroidectomy thyrotoxicosis Lancet 1978, 1 292

- Thomas ID, Oddie TH, Nyhill J. A diagnostic radioiodine uptake test in patients receiving antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol.* 1960; 20: 1601
- Toff AD, Irvine Wh, Sinclair I, McIntosh D, Seth J, Cameron EHD. Thyroid function after treatment of thyrotoxicosis. *N Engl J Med.* 1978; 298: 643
- UNSCEAR: radiation carcinogenesis in man: annex G, sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 1977 report to the General Assembly, with Annexes. United Nations sales publication sales no. E.77.IX.1, 1977: 383
- Vander Laan WP. Results of administration of desiccated thyroid to subjects in remission from hyperthyroidism after treatment with antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 1957; 256: 511
- Vennart J, Minski M. Radiation doses from administered radionuclides. *Brit J Radiol.* 1962; 35: 372
- Wartofsky L. Low remission after therapy for Graves' disease. *J Amer Med Ass.* 1973; 226: 1082
- Weaver DR, Deodhar SD, Hazard JB. A characterization of focal lymphocytic thyroiditis. *Cleveland Clin Quart.* 1966; 33: 59
- Wellman HN, Anger RT. Radioiodine dosimetry and the use of radioiodines other than ^{131}I in thyroid diagnosis. *Semin Nucl Med.* 1971; 1: 356
- Welsum van M, Docter R, Visser TJ, Hennemann G. Hypothyreoidie na subtotaal strumectomie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1976; 120: 1597
- Werner SC, Spooner M. A new and simple test for hyperthyroidism employing I-triiodothyronine and the twenty-four-hour ^{131}I uptake method. *Bull New York Acad Med.* 1955; 31: 137
- Werner SC, Hamilton H, Nemeth M. Graves' disease: hyperthyroidism or hyperpituitarism? *Clin Endocrinol.* 1952; 12: 1561

Werner SC, Quimby EH, Schmidt C. The use of tracer doses of radioactive iodine, ^{131}I , in the study of normal and disordered thyroid function in man. *J Clin Endocrinol.* 1949;9: 342

Werner SC, Ingbar SH. *The thyroid.* New York: Harper & Row, 1971

Wils JAMJ. De behandeling van hyperthyreoïdie ten gevolge van de ziekte van Graves in het bijzonder met gefractioneerde lage doses radioactief jodium. Nijmegen: proefschrift, 1970

Wils JAMJ, Kloppenborg PWC. De kans op remissie van de ziekte van Graves (Basedow) na behandeling met thiouracilderivaten. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1969;113: 1637

Wils JAMJ, Kloppenborg PWC. Behandeling van hyperthyreoïdie door de ziekte van Graves met lage doses radioactief jodium. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1971;115: 657

Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest.* 1979;64: 1429

Zimmerman LM, Veith I. *Great ideas in the history of surgery.* Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1961

Het promotiereglement van deze universiteit verbiedt mij haar, die het meeste aan de totstandkoming van dit proefschrift heeft bijgedragen, op deze plaats te bedanken. Zij voerde de statistische analyse van de gegevens van de patiënten uit. Met een bewonderenswaardig geduld nam zij telkens de vragen, die vaak in chaotische volgorde opkwamen, in bewerking en beantwoordde deze, op de haar eigen geruisloze wijze, in een zeer kort tijdsbestek. Ook met velerlei andere vragen vond ik bij haar een bereidwillig oor.

De metingen van de opneming van radioactief jodium door de schildklier werden verricht door de medewerkers van het isotopenlaboratorium van de Kliniek voor Inwendige Ziekten: Mevr. L. Kavelaars – Smulders, Mevr. A. Felten – Chardon, Ella Louwerse – Aarden, Gerry Hubers – Nalis, Magda van de Manacker en Wim van den Broek. Zij voerden met grote zorgvuldigheid werkzaamheden uit die nodig waren bij het behandelen van patiënten met therapeutische doses radioactief jodium. Daarnaast werden door hen vele hand- en spandiensten verricht, zoals het steeds weer opsporen van de statussen van de patiënten.

De verpleegkundigen van de afdeling endocrinologie omringden de patiënten met vele goede zorgen, ondanks de beperkingen die daaraan, gezien de aard van de behandeling, moesten worden gesteld.

De tekeningen in dit proefschrift werden vervaardigd door de heer H. Konings.

De medewerkers van de medische bibliotheek (met name het hoofd: de heer E. de Graaff) wisten steeds met een minimum aan informatie de gewenste artikelen te vinden.

Vrijwel geen van de administratieve medewerksters van de Kliniek voor Inwendige Ziekten met enige type-vaardigheid heeft zich kunnen onttrekken aan het typen van een der versies van enig hoofdstuk. Met name wil ik de inzet vermelden van Mariet Beurskens en Anky Verweijen. Het definitieve manuscript werd blijmoedig en met grote hardnekkigheid door Leonne Tempelman getypt.

Het corrigeren van de drukproeven was een gezamenlijke actie van de medewerkers van het isotopenlaboratorium.

Hetty, mijn vrouw, heb ik horen zeggen dat zij niet onder de totstandkoming van dit proefschrift heeft geleden. Mijn uithuizigheid was voor haar aanleiding om talenten die mij nog onvoldoende bekend waren, te ontwikkelen.

Mijn ouders lieten mij, ondanks tegenwerpingen van vele gevestigde me-

dische (niet-internistische) zijden, geheel vrij om de studie van mijn keuze te gaan volgen. Pas bij het afsluiten van mijn academische studie veroorloof ik mij deze opmerking.

CURRICULUM VITAE

De schrijver van dit opstel werd geboren op 1 september 1944 te Helvoirt. Van 1956 tot 1962 bezocht hij het Sint Janslyceum te 's Hertogenbosch, waar hij het getuigschrift Gymnasium-B behaalde. Daarna studeerde hij geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Na het artsexamen, afgelegd in januari 1970, was hij gedurende 4 maanden werkzaam als huisarts (bij H.P.M. Corstens, arts te Hapert). Daarna werd hij in de Universiteitskliniek voor Inwendige Ziekten van het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen (hoofd destijds: Prof. Dr. C.L.H. Majoor) opgeleid tot internist. In 1975 werd hij door de Specialisten Registratie Commissie ingeschreven als internist.

Vanaf 1972 was hij tevens werkzaam op het Isotopenlaboratorium van de Kliniek voor Inwendige Ziekten. In 1973 en 1974 nam hij deel aan een opleiding in de nucleaire geneeskunde die werd georganiseerd onder auspiciën van het ministerie van onderwijs en wetenschappen. In het kader van deze opleiding werd een stage gevolgd aan het Instituut voor Nucleaire Geneeskunde van het academische ziekenhuis te Utrecht (hoofd: Prof. Dr. K.H. Ephraïm). In 1978 werd hij ingeschreven als nucleair specialist in het voorlopige A register van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde.

Hij is als wetenschappelijk hoofdmedewerker verbonden aan de Kliniek voor Inwendige Ziekten en is thans werkzaam als hoofd van het Isotopenlaboratorium en als lid van het dagelijks bestuur van genoemde Kliniek.

STELLINGEN

**BEHORENDE BIJ HET PROEFSCHRIFT
HYPERTHYREOIDIE EN RADIOACTIEF JODIUM
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 21 NOVEMBER 1980
DES NAMIDDAGS TE 2 UUR**

DOOR

F.H.M. CORSTENS

I

Vanuit een oogpunt van stralenhigiene verdient het de voorkeur om patiënten ter behandeling met lage doses radioactief jodium niet te hospitaliseren.

II

De mogelijkheid om met behulp van lithium, jodium of andere stoffen de verblijfsduur van kort tevoren toegediend radioactief jodium in de schildklier te verlengen verdient grondiger onderzoek.

III

Bij patiënten met de ziekte van Graves bestaat er geen relatie tussen de grootte van de schildklier en het aantal mCi ^{131}I dat – in fracties toegediend – nodig is om euthyreoidie te bereiken.

IV

De stralenbelasting van de ovaria als gevolg van toediening van 2 mCi ^{131}I is nagenoeg even groot als die bij het vervaardigen van een intraveneus pyelogram; die van 4 mCi is vergelijkbaar met die van een dunne darm-serie en die van 8 mCi met die van een rontgenologisch onderzoek van de dikke darm, volgens metingen verricht in het instituut voor radio-diagnostiek van het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen.

Rosenkrans P, Penn W, Hasman A. Female gonadal exposure dose in routine diagnostic radiology. *Radiologia clin.* 1976; 45:9.

V

Het regelmatig meten van het lichaamsgewicht is van meer waarde dan bepalingen van het schildklier stimulerende hormoon TSH, om de ontwikkeling van hypothyreoidie na behandeling van hyperthyreoidie met radioactief jodium of via operatie – te onderkennen.

VI

De gegevens in de studie van Steinbach e.a. rechtvaardigen de conclusie van deze auteurs dat voorbehandeling met propylthiouracil zou leiden tot een significant lagere frequentie van hypothyreoidie – na behandeling met radioactief jodium – volstrekt niet. Ook de redactie van de 'Journal of Nuclear Medicine' zou zich door een statisticus moeten laten adviseren.

Steinbach JJ, Donoghue GD, Goldman JK. Simultaneous treatment of toxic diffuse goiter with I-^{131} and antithyroid drugs: a prospective study. *J Nucl Med.* 1979; 20: 1267.

VII

Toediening van farmacologische doses vitamine B₆ verdient een plaats bij de bestrijding van vroeg optredende atherosclerose.

VIII

Een mooi uitzicht en/of een geringe grondprijs zijn onvoldoende redenen om verpleeg- en bejaardenhuizen in polderlandschappen of op heuvels te situeren.

IX

Het leefklimaat in het verpleeghuis zal pas dan wezenlijk verbeteren wanneer het mogelijk is daarin van elkaar onderscheiden leefmilieus te scheppen.

X

De natuurlijke straling in, door zich progressief voelende Nederlandse jongeren en intellectuelen gefrequenteerde plaatsen als Katmandu is aanzienlijk hoger dan in de directe omgeving van de kerncentrale te Dodewaard of op de Waddeneilanden.

XI

Reeds in 1962 waren er mensen die doorzagen dat de stichting van 'Het Dorp' bij Arnhem getuigde van een fundamenteel onjuiste opvatting van de levensbehoeften van gehandicapten.

XII

De uitspraak van de Amsterdamse politierechter dat schild en wapenrusting leden van een Mobiele Eenheid ondeugdelijk maken als object van een strafbare poging tot zware mishandeling is in strijd met het rechtsgevoel van de meeste Nederlanders.

XIII

Vervanging van conventionele witte 'vlakspoel' closetpotten door smakeloos gekleurde 'diepspoelers' doet de betrouwbaarheid van de anamnese bij patiënten met darmbezwaren nog verder afnemen.

XIV

De omvang van de medische literatuur zou sterk worden gereduceerd indien pas dan verschillen tussen reeksen waarnemingen als significant worden aanvaard bij p-waarden kleiner dan 0.01. Zulks geldt ook voor dit proefschrift.

